Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

KONZENTRATIONSBESTIMMUNG VON MEZLOCILLIN IN DER GALLE BEI GESTAUTEM GALLENGANGSYSTEM

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
UTE MOSER
aus Augsburg/Bayern

1986

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543904_0101

Aus der Abteilung Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. W. Dölle
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

KONZENTRATIONSBESTIMMUNG VON MEZLOCILLIN IN DER GALLE BEI GESTAUTEM GALLENGANGSYSTEM

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
UTE MOSER
aus Augsburg/Bayern

1986

Dekan: Professor Dr. J. Dichgans
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Schomerus
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. K.-H. Wiedmann

Druck: Zeeb-Druck, Tübingen 7 (Hagelloch)

Meinen Eltern

Herrn Prof. Dr. med. H. Schomerus danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit, sowie für seine Ratschläge und die Unterstützung bei der Ausführung.

Frau Dr. med. C. Blasius und den Mitarbeitern des bakteriologischen Labors des Hygiene - Institutes Tübingen danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Durchführung der praktischen Arbeiten.

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1
II.	Mezlocillin	
	a) Pharmakokinetik	7
	b) Gallegängigkeit	7
III.	Methodik	
	a) Patienten	12
	b) Untersuchungsmaterial	12
	c) Agardiffusionstest	15
	d) Hochdruck-Flüssigkeits-Chromatographie (HPLC)	17
IV.	Ergebnisse	
	a) Agardiffusionstest	25
	b) HPLC	29
V.	Diskussion	38
VI.	Zusammenfassung	54
VII.	Literaturverzeichnis	56

I. Einleitung

Die außergewöhnliche Bedeutung des Gallensteinleidens wird alleine durch den Umstand deutlich, daß in der Bundesrepublik Deutschland mit über sechs Millionen Gallenblasensteinträgern zu rechnen ist. Über eine Million der Betroffenen ist mit Steinwanderungsproblemen belastet. Das Krankheitsbild der Choledocholithiasis mit sich konsekutiv entwickelndem Verschlußikterus hat gegenüber der Cholecystitis eine um das Dreißigfache höhere Letalität, somit bedarf es einer raschen und gezielten Therapie, bei der alle modernen chirurgischen und konservativ endoskopischen Mittel angewendet werden sollten. (53)
Eine Behinderung des freien Galleabflusses hat häufig, ähnlich wie bei anderen flüssigkeits- und sekretableitenden Systemen, eine Entzündung zur Folge. (49)

Mechanische Ursachen der Cholangitis

- Steinverschluß
- entzündliche Papillenstenose
- Papillen- oder Pankreaskopftumoren
- Verengung des Choledochus
  (Narbe, Striktur, partielle Ligatur, Tumor)
- narbige Verziehung des Choledochus
  (schrumpfende Entzündung der Umgebung)
- Verdrängung des Choledochus
  (akut entzündliche oder tumoröse Erkrankung der Umgebung)
- Verschluß durch Parasiten

Tabelle 1

Das Übertreten von Gallenblasensteinen in die Gallenwege, die häufigste Ursache für einen mechanischen Verschluß des Gallengangsystems, verursacht Komplikationen, die von der Größe und der Lokalisation des Steines abhängig sind. Steine bis zu einem Durchmesser von 1,5 cm können einen Spontanabgang über den Ductus Choledochus und die Papilla Vateri erfahren. Größeren Konkrementen gelingt dieser Ausweg nur, wenn sich die Gallenwege allmählich erweitern. Die Steine bleiben dann zeitweise in den physiologischen Engen des Gangsystems hängen, besonders am Eingang des Ductus Choledochus zum Duodenum und an der Papille. Dadurch wird der Galleabfluß temporär behindert. (1)
Ereignet sich der Verschluß der Gallenwege plötzlich und ist inkomplett, so tritt fast immer eine Cholangitis auf; meistens eitrig durch aszendierende Keime aus dem Darm. Die Cholangitis ist seltener eitrig bei langsamen, im Endstadium kompletten Verschlüssen, zutreffend für z.B. tumoröse Prozesse. (14) (47)
Sind nun Bakterien in das Gallengangsystem gelangt, besteht die Gefahr der lymphogenen und / oder hämatogenen Dissemination der Bakterien. Dabei ist die Sepsis die wohl gefürchtetste Komplikation.

Komplikationen bei Choledocholithiasis

- Cholecystitis, Cholangitis
- Perforation
- Empyem
- Verschlußikterus
- Pankreatitis
- Gallenblasen - Ca

Tabelle 2

Es wurde festgestellt, daß der Übertritt von Bakterien in das Blut und / oder die Lymphflüssigkeit direkt proportional ist dem Druck im Gallengangsystem. Intraluminaler Druck von 200 mm H_2O hatte Leberabszesse, Druck von über 250 mm H_2O einen Bakteriennachweis im Blut zur Folge. (25)

Die erhöhte Komplikationsrate bei Steinwanderung und der dadurch ausgelösten Gallenstase schlägt sich auch in der Zahl der Bakterien in der Galle nieder: beim unkomplzierten Steinleiden finden sich in nur 30 % der Fälle Keime, dabei liegt die Keimzahl bei 10^5 / ml. Im Falle der Choledocholithiasis mit Cholangitis steigt die Zahl der bakteriellen Infektionen auf 50 - 75 % an, hierbei liegen die Bakterienzahlen bei 10^5 - 10^9 / ml. (7) (51)

Über die Häufigkeit der Erreger gibt die Tabelle 3 Auskunft.

Aerobier		Anaerobier	
E. coli	40 %	Clostridien	5 %
Streptococcus spp.	29 %	Bacteroides	2 %
Klebsiella spp.	8 %	Streptococcus	5 %
Proteus spp.	5 %		
Andere	6 %		

Tabelle 3: Erreger bei eitriger Entzündung der Gallenwege (14)

Es wird deutlich, daß es sich in der Mehrzahl der Fälle von akuter eitriger Cholangitis um enterale Organismen handelt. Daraus wurde von vielen Autoren der Schluß gezogen, daß es sich bei dieser Infektion nach Verschluß der Gallenwege um eine aszendierende Infektion aus dem Darm, d.h. von der Papilla Vateri her, handelt. (14) (49) (52) (55).

Die meisten Autoren ziehen jedoch folgende pathogenetische Theorie vor:

bei bestehenden Gallenwegserkrankungen, wie z.B. Steine oder Mißbildungen, wird eine hämatogene Besiedlung der Gallenblase, insbesondere der Gallenblasenwand, gefördert. Sekundär kommt es dann, nach Obstruktion, zur Ausbreitung der Keime ins gesamte Gallenwegsystem. (49) (54) (55).

Es sollte noch erwähnt werden, daß eine eitrige Cholangitis grundsätzlich auch ohne Obstruktion möglich ist.
Eine erhöhte Frequenz von eitriger Cholangitis und ihren Komplikationen, insbesondere der Sepsis, tritt aber nicht nur bei akutem Verschluß der Gallenwege durch z.B. Steine auf. Untersuchungen an Patienten, die sich einer perkutanen, transhepatischen Gallengangsdarstellung oder einer ERCP (endoskopisch retrograde Cholangio - Pankreaticographie) unterzogen, zeigten eine höhere Komplikationsrate, wobei der Bakteriennachweis nicht nur im gestauten, sondern auch in normal weiten Gallengängen erbracht wurde. Man nimmt an, daß durch die Füllung des Gallengangsystems mit Kontrastmittel der Druck ansteigt, was eine Keimdissemination zur Folge hat. (24) (63)

Es stellen sich nun Fragen zur Therapie des Gallenblasen- , Gallenwegsteinleidens und der Cholangitis bei gestautem Gallengangsystem.
Da jedem Gallenblasensteinträger zu jedem Zeitpunkt ein steinbedingter Verschluß der Gallenwege droht, sollte nach Diagnose eines oder mehrerer Gallenblasensteine eine im weitesten Sinne chirurgische Sanierung der Gallenwege angestrebt werden, um das Auftreten der gefürchteten Komplikationen möglichst zu verhindern. Diese frühe Elektivoperation sollte auch dann durchgeführt werden, wenn der Patient ganz oder über längere Zeiträume beschwerdefrei ist. Da zu diesem Zeitpunkt eine bakterielle Infektion der Gallenblase und der Gallenwege mit großer Wahrscheinlichkeit nicht vorliegen, sollte von einer prä- , intra- oder postoperativen Antibiotikagabe abgesehen werden.
Auf die verschiedenen Wege der Entfernung von Gallensteinen soll in diesem Rahmen nicht weiter eingegangen werden.

Andersdagegen gestaltet sich das therapeutische Vorgehen bei Risikopatienten (schwerer Diabetes mellitus, drohendes Nierenversagen, koronare Herzkrankheit, ev. massive pulmonale Begleiterkrankungen),

bei denen eine momentane Operation nicht möglich ist, bei der akut eitrigen Cholangitis mit Cholestasezeichen und bei eingetretenen Komplikationen. Hierbei ist eine initial konservative Therapie angezeigt. Neben Analgetika, Spasmolytika, Antibiotika und Nahrungskarenz ist der wichtigste Schritt, mittels endoskopischer Papillotomie mit Einlegen einer Ablaufsonde oder perkutaner, transhepatischer Drainage eine Entlastung und effektive Drainage des gestauten Gallengangsystems zu erzielen. Die Wiederherstellung der Gallenpassage in den Darm verbessern die Leberfunktion und den Allgemeinzustand des Patienten, es kann dann nach nochmaliger Überprüfung des Operationsrisikos eine endgültige Gallengangsanierung angestrebt werden. Vorteil dieser wenig belastenden Drainagemaßnahmen: liegt dem Gallestau ein papillennahes Konkrement oder eine kurzstreckige Papillenstenose zu Grunde, kann der endgültige therapeutische Eingriff durch eine endoskopische Papillotomie durchgeführt werden.
Der Einsatz von Antibiotika ist in diesen Fällen besonders angezeigt, wenn es bereits zur Dissemination der Keime und zu entsprechenden Komplikationen gekommen ist.
Unterschiedliche Auffassungen bestehen jedoch im prädiagnostischen und / oder präoperativen Indikationsbereich. Erwägen Vertreter der prädiagnostischen und -operativen Antibiotikagabe deren Applikation in den meisten Fällen der akut eitrigen Cholangitis mit Cholestasezeichen, fordert die andere Gruppe den Einsatz von Antibiotika erst nach Beseitigung des Hindernisses in den Gallenwegen, dann auch erst bei eingetretenen Komplikationen. (65)
Pharmakokinetische Überlegungen bei der Auswahl des Antibiotikums stehen dann häufig an erster Stelle. Da Mezlocillin zu ca. 25 % über die Galle ausgeschieden wird, wird es im oben genannten Indikationsbereich häufig empfohlen. Trotz teilweise erheblicher pathologischer Leberfunktionswerte werden bei guten Abflußverhältnissen ausreichende Antibiotikaspiegel erreicht. (48) (64)

Mezlocillin ist ein halbsynthetisches parenteral anwendbares Penicillin aus der Gruppe der Acylureidopenicilline. Es hebt sich von den bekannten Breitspektrumantibiotika durch eine höhere Aktivität und ein

breiteres Wirkungsspektrum ab. Dabei erweist es sich besonders wirksam gegenüber den sogenannten "Problemkeimen" .

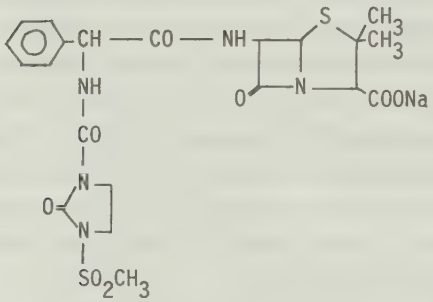


Abbildung 1 : Strukturformel von Mezlocillin

Wenig Beachtung fand bisher die Konzentrationsbestimmung von Mezlocillin in der Galle von Patienten mit gestautem Gallengangsystem. Ob in solchen Fällen ein ausreichender Substanzspiegel in der Galle erreicht wird und welche Konsequenzen sich aus den Ergebnissen ergeben, soll in der vorliegenden Arbeit anhand von zwei Methoden, dem Agardiffusionstest und der Hochdruck - Flüssigkeits - Chromatographie, geklärt werden.

II. Mezlocillin

a) Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschreibt die quantitative Auseinandersetzung zwischen Organismus und einverleibtem Pharmakon. Man betrachtet dabei den Organismus als offenes System, welches nach jeder Störung dem dauernden Zustand des Gleichgewichtes zustrebt. (12)
Für die Wirkung eines Antibiotikums oder einer Antibiotikakombination sind die erreichbaren Plasma- und Gewebsspiegel entscheidend. Sie werden durch eine Vielzahl von Faktoren bestimmt, vor allem von

- Resorptionsgeschwindigkeit
- Diffusion in das Gewebe
- Eiweißbindung
- Ausscheidungsgeschwindigkeit.

Resorption, Verteilung und Elimination verlaufen je nach Struktur des applizierten Stoffes nach festen Regeln ab, so daß man an Hand von Konzentrationsbestimmungen mit abweichenden Ergebnissen auf pathologische Zustände schließen kann. (3) (12)
Mezlocillin wird oral nicht ausreichend resorbiert, da es weder penicillasefest noch säurestabil ist. Die damit notwendige parenterale Therapie erfordert Mengen von 6 - 20 g/die infundiert oder intravenös in mehreren Einzelgaben injiziert. (1) (3)
Die Eliminationshalbwertzeit liegt im Bereich von 50 - 70 Minuten, das Verteilungsvolumen wird mit 15,2 l/100 kg angegeben.
45 - 70 % werden ohne Metabolitenbildung unverändert im Urin ausgeschieden, und zwar innerhalb von 8 Stunden. Aus diesen Zahlen wird deutlich, daß die Elimination von Mezlocillin stark von der Nierenfunktion abhängig ist. (1)
Bis zu 25 % werden biliär eliminiert.

b) Gallegängigkeit

Die Elimination eines Stoffes aus dem Körper kann auf verschiedene Weise geschehen : ein körperfremder Stoff kann über die Nieren durch glomeruläre Filtration, tubuläre Sekretion oder einem Nebeneinander beider Funktionen ausgeschieden werden. In der Leber können

Stoffe metabolisiert oder katabolisiert werden und bis zu einem normalerweise im Körper vorhandenen Stoff abgebaut werden. Als dritter Weg kann die Elimination über die Galle erfolgen. (57)
Man gehr im Allgemeinen davon aus, daß ein Antibiotikum, daß sinnvoll in der Therapie der Gallenblasen- und Gallenwegserkrankungen eingesetzt werden soll, nach Applikation verträglicher Dosen mit einem ausreichenden Wirkspiegel in der Galle erscheinen muß. Pharmakokinetische Studien haben ergeben, daß bei Applikation von 2g Mezlocillin i.v. nach ca. 15 Minuten im Serum mit 105 µg/ml ein Konzentrationsmaximum erreicht wird, eine vollständige Elimination schon nach 4 - 5 Stunden.(5)

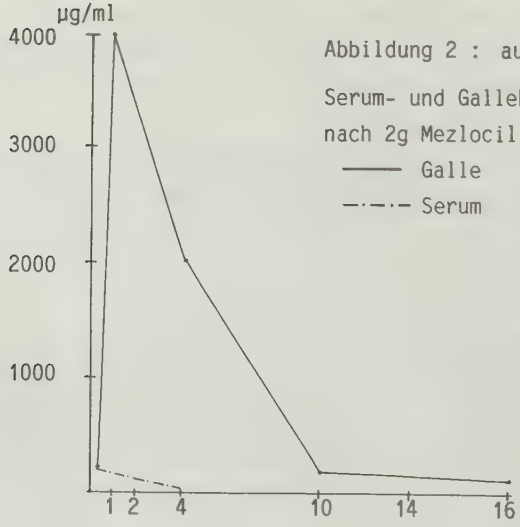


Abbildung 2 : aus (3)

Serum- und Gallekonzentrationen nach 2g Mezlocillin i.v.

——— Galle

—·—·— Serum

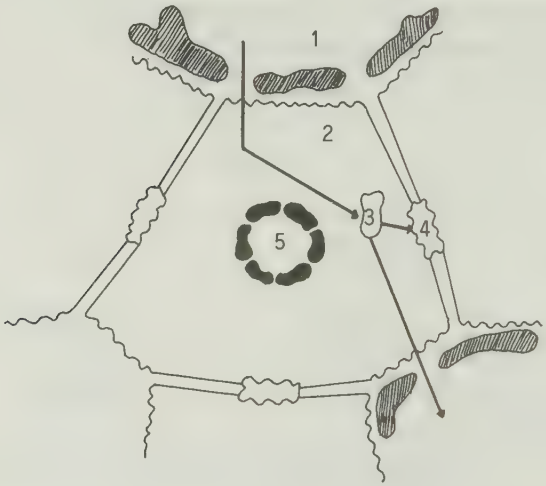
In der Galle, in der das Antibiotikum in einer bis zu 40-fach höheren Konzentration angereichert wird, erscheint ein Konzentrationsmaximum mit 4000 µg/ml nach einer Stunde, eine Restaktivität von 126 µg/ml noch nach 10 Stunden. (5) (7) (45) (48)
Anscheinend wird das Antibiotikum aktiv in die Galle sezerniert, wobei die erreichten Konzentrationen im Gegensatz zu den meisten anderen Antibiotika bei Weitem die minimale Hemmkonzentration für die häufigsten Keime überschreiten. (48) (51)

Mezlocillin	Serum	Galle
maximale Konzentration	15 min. nach i.v. Gabe	60 min. nach i.v. Gabe
vollständige Elimination	4 - 5 h nach i.v. Gabe	18 - 24 h nach i.v. Gabe
individuelle Schwankungsbreite	40 - 80 %	abhängig von Leberfunktion
Relation Serum-/ Galle-konzentration	Gallespiegel bis zu 40 Mal höher, bis zu 4 Mal länger anhaltend als Serumspiegel	

Tabelle 4 : aus (48)

Es zeigten sich in klinischen Studien weitere Faktoren : Antibiotika mit hohem Ionisierungsgrad und niedriger Lipidlöslichkeit ist es schlecht möglich, die Hepatocytenmembran zu passieren: die Ausscheidungsrate in die Gallenkapillaren ist gering. Dies trifft z.B. für die Aminoglykoside zu. (59)
Bei Antibiotika, die nach Passage der Hepatocytenmembran in der Leberzelle erscheinen, spielen anscheinend die Ionenladung und die Affinität zu einem Transportprotein der Leber eine Rolle. Mit diesem "Carrier" - Eiweiß, mit dessen Hilfe die Mikrosomen erreicht werden, verbinden sich gerne Antibiotika, die eine hohe Serumpro-

teinbindung aufweisen. In den Mikrosomen werden diese Antibiotika konjugiert, kehren entweder in die Sinusoide zurück oder werden als aktive Metaboliten in die Galle ausgeschieden.



1) Sinusoid
2) Hepatocyt
3) Mikrosom
4) Gallengang
5) Kern

Abbildung 3 : Mögliche Ausscheidungswege eines Antibiotikums

Selwyn et al. (1976) fanden, daß zwischen Serumproteinbindung von Antibiotika und der in die Galle ausgeschiedenen Antibiotikakonzentration ein direkter Zusammenhang besteht. (59) (60)

Antibiotikum	Serum-Eiweißbindung	Biliäre Exkretion
Ampicillin	15 - 25 %	3-facher Serumwert
Tetracyclin	25 %	"
Rifamide	75 %	5-facher Serumwert
Gentamycin	0 - 3 %	vorwiegend renal
Tobramycin	0 - 5 %	"

Tabelle 5 : Serum-Eiweißbindung und biliäre Exkretion verschiedener Antibiotika (60).

Mezlocillin weist mit einer Serumproteinbindung von 30 % und einer biliären Exkretion von ca. 25 % Werte auf, die mit Obengesagtem in Einklang stehen. (6)

Ein weiterer Punkt bezüglich der Gallegängigkeit von Mezlocillin ist die Leberfunktion: es zeigte sich in verschiedenen Studien, daß die Konzentration von Mezlocillin in der Galle größeren Schwankungen unterworfen ist, als die der im Serum. (5) (45) (61)

Eine direkte Abhängigkeit der Mezlocillinkonzentration in der Galle von der Leberfunktion ist wahrscheinlich. (51)

III. Methodik

a) Patienten

Patienten mit primären Lebererkrankungen und Serumkreatininwerten höher als 2.5 mg% wurden ausgeschlossen, da die Leber- und Nierenfunktion als Ausscheidungsmechanismus intakt sein sollten, um reproduzierbare Ergebnisse zu erhalten.
Untersucht wurden der Gallensaft und das Serum von fünf Patienten (drei männliche und zwei weibliche) im Alter zwischen 74 und 88 Jahren. Bei vier der Patienten lautete die Diagnose Choledocholithiasis, bei einem Patienten Papillen-Karzinom. Bei allen fünf Personen war ein Ikterus deutlich sichtbar, die Gesamtbilirubinwerte im Serum bewegten sich zwischen 6.5 und 20.0 mg%. Die Serumkreatininwerte lagen bei vier der Patienten im Normbereich.
Weitere Daten sind der tabellarischen Aufstellung auf Seite 13 zu entnehmen.

b) Untersuchungsmaterial

Allen Patienten wurde vor der Injektion von je 2g Mezlocillin eine Blutprobe entnommen, um eine antibakterielle Eigenaktivität des Serums oder andere antibiotisch wirksamen Substanzen auszuschließen. ("0-Serum")
30 - 80 Minuten nach Injektionsende von 2g Mezlocillin i.v. wurde erneut Serum gewonnen und im Rahmen einer ERCP (endoskopisch - retrograde Cholangiopancreaticographie) nach Sondierung des Gallenganges, jedoch vor Installation des Kontrastmittels, Galle entnommen.
Bei zwei der Patienten war es möglich, einige Tage nach Dekompression der Gallenwege über eine liegende Drainage eine weitere Gallensaftprobe zu entnehmen.
Bis zur Durchführung der Mezlocillin - Konzentrationsbestimmungen wurde das Untersuchungsmaterial bei -20°C tiefgefroren.

Patient Alter Geschlecht	Choledochol. Papillen-Ca	Ikterus	weitere Erkrankung	Papillotomie Drainage	Bilirubin in mg%	Kreatinin i.S.
S.H. 88 m	x	x	'79 Salmonellose	x x	11.7	1.1
W.W. 82 w	x	x	Arteriosklerose Coronarinsuffizienz	x		
E.K. 74 w	x	x	Cholecystektomie	x	9.4	1.1
F.W. 82 m	x	x	----	x	6.5	1.1
E.W. 81 m	x	x	Schrittmacher	x	20.0	2.5

Tabelle 6 : Tabellarische Aufstellung der Patientendaten.

Patient Probe	S.H.	W.W.	E.K.	F.W.	E.W.
SAo	7.30	11.40	10.10	7.15	8.30
2g Mezloc. i.v.	7.30	11.45	10.10	7.15	8.30
SA1	8.45	12.50	11.30	7.45	9.05
GA1	8.30	12.30	11.30	7.45	9.00
x Tage nach Dekompression d. Gallenwege	--	7	--	5	--
SB0	--	8.15		7.30	--
2g Mezloc. i.v.	--	8.15		7.30	--
SB1	--	9.00		8.00	--
GB1	--	9.00		8.00	--

Tabelle 7 : S = Serum
G = Galle
A = Probenentnahme bei Dekompression der Gallenwege (erste Untersuchung)
B = Probenentnahme x - Tage nach der ersten Untersuchung nach Dekompression der Gallenwege (zweite Untersuchung).
0 = ohne Mezlocillin
1 = nach 2g Mezlocillin i.v.

Die o.a. Tabelle gibt Auskunft darüber, zu welchem Zeitpunkt welche Proben entnommen wurden, wann die Injektion von 2g Mezlocillin i.v. erfolgte und wann weitere Gallen- und Serumproben entnommen wurden.

c) Agardiffusionstest

Vorversuch:

Für den Hauptversuch wurden zur Verdünnung der Serum- und Gallestandards und der Proben Serum und Galle benötigt,wobei das Serum vor seiner Verwendung auf antibakterielle Aktivität, die Galle zusätzlich auf Wachstum von Keimen untersucht wurden.
Das Serum wurde den Patienten als sogenanntes " O-Serum " vor der Injektion von 2g Mezlocillin i.v. entnommen.Die Seren W.W.SAO und E.W.SAO bewirkten auf den Sporenplatten (Beschreibung siehe Hauptversuch Seite 16) einen Hemmhof von 2.2 bzw. 1.8 cm. Zu erklären ist diese antibakterielle Aktivität entweder durch die Eigenbakterizidie des Serums, die mit dem Komplementsystem in Zusammenhang steht, oder durch eine nicht bekannt gewordene Antibiotikaeinnahme bei den beiden Patienten. Drei der Seren zeigten keine bakterielle Aktivität. Diese Proben konnten erstens gepoolt zur Verdünnung des Mezlocillinstandards, zweitens im Hauptversuch verwendet werden.
Die Galle wurde einem Patienten der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen mit seiner Einwilligung während einer Operation entnommen.
Die Galle zeigte weder Wachstum von Keimen noch antibakterielle Aktivität, konnte folglich für die Gallenprobenverdünnung des Hauptversuches und den Gallestandard verwendet werden.

Herstellung der Standardkonzentrationen:

Von der Mezlocillin - Standardsubstanz (94,7 % Wirkstoffgehalt) wurden 21 mg abgewogen. Mit 10 ml Phosphatpuffer (pH 6.5) wurde diese Menge verdünnt, so daß eine Stammlösung von 2000 µg/ml entstand. Aus dieser Lösung wurden die Standardkonzentrationen angesetzt, und zwar

- für die Serumaktivitätsbestimmung mit den gepoolten " o-Seren "
- für die Galleaktivitätsbestimmung mit der sterilen Galle.

Durch Verdünnung der Stammlösung wurden die Standardkonzentrationen so hergestellt, daß die geringste Konzentration des Eichstandards unterhalb der geringsten zu erwarteten Menge des Antibiotikums in Serum und Galle lagen. Ebenso wurde die obere Grenze des

Eichstandards festgelegt.
Es wurden folgende Standardreihen angesetzt:

- Serumstandard : 125 100 80 50 20 10 5 µg/ml
- Gallestandard : 1000 500 200 125 100 80 50 20 10 5 µg/ml

Durchführung des Agardiffusionstestes:

Die Untersuchungen zur Ermittlung der Mezlocillinkonzentrationen in den Seren und den Galleproben wurden auf einem festen Nährmedium mit Isosensitest-Agar (Oxoid) pH 7.2 in Petrischalen von 9 cm Durchmesser durchgeführt.
Die Schalen waren mit 9 ml Basalschicht und 4 ml Einsaatschicht mit Sporen von Bacillus subtilis, ATCC 6633, in vorher ermittelter Gebrauchsverdünnung bestückt.
Die Serumproben wurden konzentriert, 1 : 10, die Galleproben zusätzlich 1 : 100 verdünnt untersucht.
Für die Serumproben diente das gepoolte " O-Serum " der Patienten, für die Galleproben die sterile Galle als Verdünnungsflüssigkeit.
Filterpapierchen von 6 mm Durchmesser wurden mit je 20 µl der Proben, ihren Verdünnungen und mit den Verdünnungen der Mezlocillin-Standards imprägniert und auf die Agaroberfläche gelegt.
Die Ansätze wurden jeweils bei 30°C bebrütet und nach 20 +/- 2h abgelesen.
Zur Berechnung des Antibiotikumgehaltes der Proben und ihrer Verdünnungen wurde diejenige Probenverdünnung verwendet, deren Hemmzone im Bereich der durch die Standardverdünnungen bewirkten Höfe lag.
Die Ergebnisse stellen den Mittelwert von vier Untersuchungen dar.

d) Hochdruck - Flüssigkeits - Chromatographie

Nicht ungewöhnlich war es, wenn flüssig - chromatographische Trennung von Stoffgemischen mehrere Stunden dauerte. Seit ca. 1969 macht eine Methode bahnbrechende Entwicklungen: die High - Performance Liquid - Chromatography, die Hochleistungs - Flüssigkeits-Chromatographie. Da bei diesem Verfahren mit " sehr kleinen Teilchen " in der stationären Phase und " sehr hohem Druck " zum Durchpressen der mobilen Phase gearbeitet wird, spricht man auch von High - pressure Liquid - Chromatography, von Hochdruck - Flüssigkeits - Chromatographie (HPLC) .
Eine Trennung von Stoffgemischen ist in wenigen Minuten durchzuführen, wobei eine quantitative und qualitative Auswertung möglich sind.
Im Folgenden wird eine hochdruck - flüssigkeits - chromatographische Methode beschrieben, die es gestattet, nach i.v.-Gabe von Mezlocillin das biliär ausgeschiedene Antibiotikum zu erfassen und zu quantifizieren. (16)
Bei der Chromatographie wird ein Stoffgemisch getrennt, indem es zwischen zwei Phasen im chromatographischen Bett (Trennsäule) verteilt wird. Eine Hilfsphase, die stationäre Phase, ruht, während die zweite Hilfsphase, die mobile Phase, an ihr vorbeiströmt. Ist die mobile Phase flüssig, so spricht man von Flüssigkeits - Chromatographie.
Bei dieser Methode gibt es verschiedene Trennverfahren: Adsorptions-, Ionenaustauschs-, Ionenpaar-, Gel-, Affinitäts- und Reversed-phase Chromatographie. Jenachdem, was für Substanzen getrennt werden sollen, muß man die entsprechende Methode mit ihren spezifischen Phasen auswählen.
Für die Bestimmung von Mezlocillin in der Galle und im Serum wurde die reversed-phase Chromatographie gewählt. Im Gegensatz zur Adsorptionschromatographie, bei der als stationäre Phase ein polares Mittel dient, benutzt man bei der reversed-phase Chromatographie ein sehr apolares Trägermaterial, die mobile Phase ist dagegen relativ polar (Acetonitril).
Von der mobilen Phase werden die Substanzen dann in den Detektor transportiert und vom Schreiber registriert. Man erhält ein Chroma-

togramm, dem man über die Signale ("peaks") qualitative und quantitative Informationen über die untersuchte Mischung entnehmen kann. (Siehe Abbildung 4 auf Seite 19).
Aus diesen Größen kann man folgende Aussagen schließen: die Retentionszeit einer Komponente ist unter gleichen chromatographischen Bedingungen (Trennsäule, Phasenzusammensetzung, Fließgeschwindigkeit der mobilen Phase, ev. Probengröße und Temperatur) gleich. Zur Identifikation eines "peaks" kann man daher die in Frage kommende Substanz rein einspritzen und die Retentionszeiten vergleichen: eine qualitative Aussage.
Da die Fläche der "peaks" der eingespritzten Menge proportional ist, erhalten wir auch quantitative Aussagen: spritzt man verschiedene Lösungen genau bekannter Konzentrationen ein, bestimmt die zugehörigen Peakflächen und zeichnet eine Eichkurve, kann man aus der Peakfläche einer unbekannten Probe deren Konzentration bestimmen.(15) (16)
Für jede quantitative Analyse muß ein Eichchromatogramm ausgeführt werden. In diesem Versuch wurde die Methode des "externen Standards" gewählt: Mezlocillin-Natrium wurde in verschiedenen Konzentrationen in Phosphatpuffer (Soerensen) ph 6.5 gelöst.
Aus den Chromatogrammen, die man erhält, läßt sich die Menge "X" des zu bestimmenden Stoffes wie folgt berechnen:

$$\text{"X"} = \frac{\text{Fläche unter dem Signal "X"} \times \text{Menge der Eichsubstanz}}{\text{Fläche unter dem Signal der Eichsubstanz}}$$

Bei jeder quantitativen Bestimmung soll das Eichchromatogramm neu aufgenommen werden. Greift man auf ein früher registriertes Chromatogramm zurück, können sich durch eingetretene Änderungen der Versuchsbedingungen Fehler einschleichen.(35)

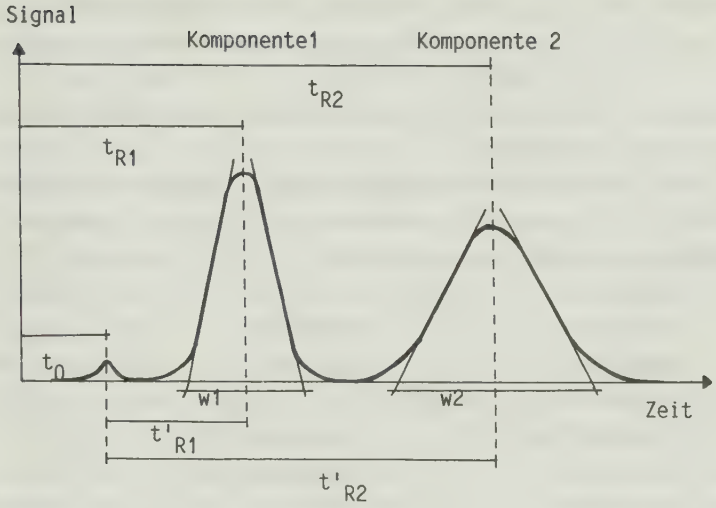


Abbildung 4 : Das Chromatogramm und seine Kenngrößen (35)

w: Basisbreite eines "peaks"

t_0: Totzeit der Trennsäule;die Zeit, welche die mobile Phase benötigt, um durch die Trennsäule zu wandern.

t_R: Retentionszeit; die Zeit, welche vom Einspritzen eines Stoffes bis zur Registrierung seines Peakmaximums verstreicht. Zwei verschiedene Stoffe werden dann getrennt, wenn ihre Retentionszeiten verschieden sind.

t'_R: Netto-Retentionszeit; wie man aus der Zeichnung erkennen kann, ist $t_R = t_0 + t'_R$.

Versuchsaufbau:

Die mobile Phase wird vor allem nach ihren chromatographischen Eigenschaften ausgewählt: in Wechselwirkung mit der ausgesuchten stationären Phase soll sie das Gemisch möglichst optimal und rasch trennen. Andere Kriterien, die beachtet werden müssen, sind Viskosität, UV - Durchlässigkeit, Inertsein gegenüber dem Probengemisch, Toxizität und letztendlich auch der Preis. (35)

Bei der reversed-phase Chromatographie werden als mobile Phase meistens Gemische von Wasser mit verschiedenen, mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln verwendet: so zum Beispiel

- Methanol
- Acetonitril
- Aethanol
- Isopropanol
- Dimethylformamid
- n-Propanol
- Dioxan

abnehmende Polarität

zunehmende Elutionskraft

In unserem Fall wurde folgendes Lösungsgemisch als mobile Phase verwendet:

Lösung A : Pufferlösung aus 350 mg KH_2PO_4 und 650 mg $(NH_4)_2CO_3$ gelöst in doppelt destilliertem Wasser

Lösung B : Acetonitril Lichrosolv ^{R} (E. Merck, Darmstadt)

Spezifikation des Lösungsmittels Acetonitril (36):

- Formel	CH_3CN
- molare Masse (g/mol)	41,05
- dynamische Viskosität (mPa/s)	22°C : 0,39 40°C : --
- Oberflächenspannung	29,3 (N/m) x 10^{-3}
- Durchlässigkeitswerte für die UV-Detektion in %	98 (λ = 225 nm)

Die Lösungen wurden ausreichend entgast, da erstens den Säulen Gas schadet, zweitens Blasen im Detektor vermieden werden sollten.
Im Verhältnis 82.5 % zu 17.5 % wurden die Lösungen A und B als mobile Phase auf die Säule geschickt.

Bei der Auswahl der Trennsäule muß vor allem auf das Füllmaterial,die Porenstruktur (spezielle Oberfläche, Porendurchmesser, Porenvolumen) und die unterschiedliche Korngröße geachtet werden.
Die in unserem Versuch verwendete Säule "LiChrosorb ^{R} RP-18" der Firma Merck, Darmstadt, enthält als Füllmaterial eine hydrolysestabile Kohlenwasserstoffphase (C_{18}) chemisch gebunden an Kieselgel. Die funktionelle Gruppe hat die Strukturformel $Si\text{-}(CH_2)_{17}\text{-}CH_3$.(36)
Die spezifische Oberfläche des Kieselgels in dieser Säule nimmt Einfluß auf die Analysenzeit: je geringer die spezifische Oberfläche des Kieselgels, um so kürzer verläuft die Retentionszeit und damit die Analysenzeit. Die spezifische Oberfläche der "LiChrosorb ^{R} RP-18" beträgt 150 (m^2/g), ein bemerkenswert niedriger Wert, bedenkt man, daß Kieselgel alleine eine spezifische Oberfläche von 500 (m^2/g) hat. (36)
Nicht unbedeutend für die Trennqualität der Säule ist die Korngröße des Füllmaterials. Gute Trennleistungen werden mit kleinen Partikeldurchmessern erreicht. (37) (38)
Die in unserem Versuch verwendete Säule beinhaltete Füllmaterial der mittleren Korngröße von 7 µm.

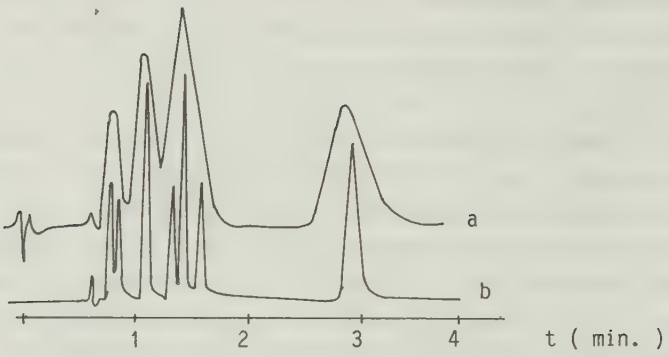


Abbildung 5 : Einfluß der Korngröße auf die Auflösung bei hoher linearer Geschwindigkeit.

a) mittlere Korngröße 30 µm
b) mittlere Korngröße 5 µm

Beide Kurven wurden unter gleichen chromatographischen Bedingungen erhalten. (38)

Für die Herstellung des Standards wurde zunächst eine Stammlösung mit 200 µg Mezlocillin-Natrium / ml Phosphatpuffer pH 6.5 angesetzt. Aus dieser Stammlösung wurden mit demselben Puffer folgende Mezlocillin-Natrium-Konzentrationen hergestellt:

15 25 40 80 100 125 150 200 µg/ml .

Die eingefrorenen Proben, Patientenseren und -gallen, wurden aufgetaut und gut geschüttelt. Vor der Injektion auf die Säule wurden Alliquots der Probelösungen durch einen Millipore-Filter (0.45 µm) filtriert. Die Seren der Patienten S.H., W.W. und E.K. wurden mit Phosphatpuffer pH 6.5 1:1 verdünnt, alle Galleproben und die Seren der Patienten F.W. und E.W. wurden zusätzlich unverdünnt eingesetzt.

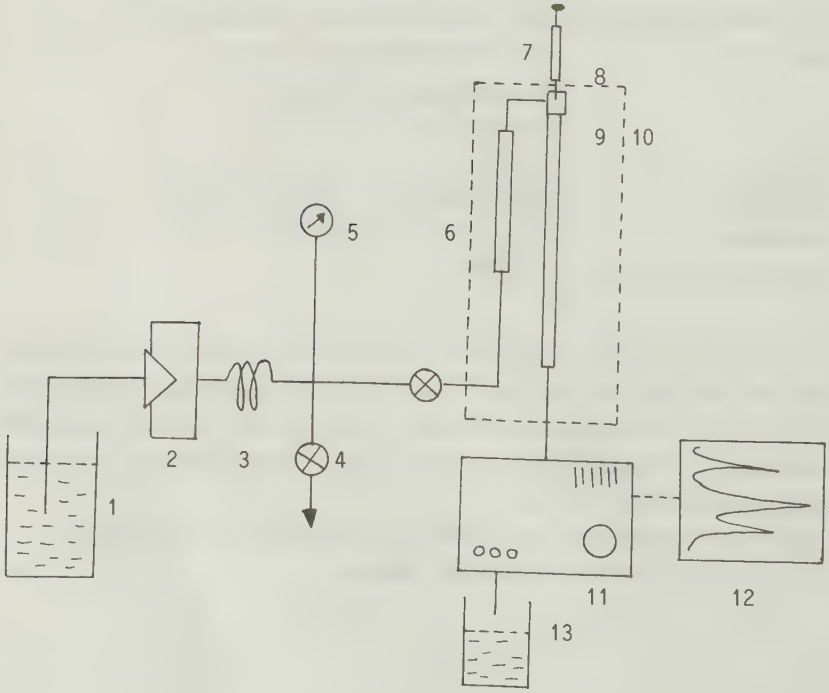
Chromatographische Bedingungen:

Säule	25 cm x 4 mm im Durchmesser, Stahl
stationäre Phase	LiChrosorb ^{R} RP-18 , 7 µm Korngröße
mobile Phase	a) Pufferlösung 82.5 %
	b) Acetonitril ^{R} 17.5 %
	(siehe Seite 20)
Flußrate	2,5 ml/min
Temperatur	Raumtemperatur (21 - 23°C)
Dosierung	20 µl
Detektionswellenlänge	λ = 220 nm

Die Konzentrationsbestimmung des Mezlocillins in den Patientenproben erfolgte nach der Methode der externen Standardisierung. Indem man die Integratoreinheiten der Peakflächen des Mezlocillins gegen die Konzentration der entsprechenden Standardlösung auftrug (Doppelbestimmung), wurde eine Eichgerade erstellt.
Aus dieser Eichgeraden konnte man die Konzentrationen des Mezlocillins in den Patientenseren und -gallen ablesen.

Abbildung 6 : Schema einer HPLC-Apparatur

1) Lösungsmittelvorratsgefäß
2) Hochdruckpumpe
3) Pulsationsdämpfer
4) Spülventil
5) Manometer
6) Vorsäule (kann fehlen)
7) Injektionsspritze
8) Einspritzblock
9) Säule
10) Thermostatenofen (kann fehlen)
11) Detektor
12) Schreiber
13) Probensammler



IV. Ergebnisse

a) Agardiffusionstest

Die getesteten Standardverdünnungen ergaben die in der folgenden Tabelle aufgeführten Hemmhöfe in Millimeter. Die Ergebnisse stellen den Mittelwert aus vier Untersuchungen dar.

Mezlocillin µg/ml	Serumstandard	Gallestandard
2000	--	32,0
1500	--	31,5
1000	--	30,0
500	--	28,0
200	--	25,0
125	24,0	24,0
100	22,0	22,0
80	21,0	21,0
50	20,0	20,0
20	18,0	18,0
10	15,0	15,0
5	12,0	12,0

Tabelle 8 : Hemmhöfe der Standardverdünnungen in mm.

Aus den ermittelten Hemmhöfen ließ sich, da die Werte des Serumstandards mit denen des Gallestandards übereinstimmten, eine gemeinsame Eichkurve erstellen. (siehe Abbildung 7)

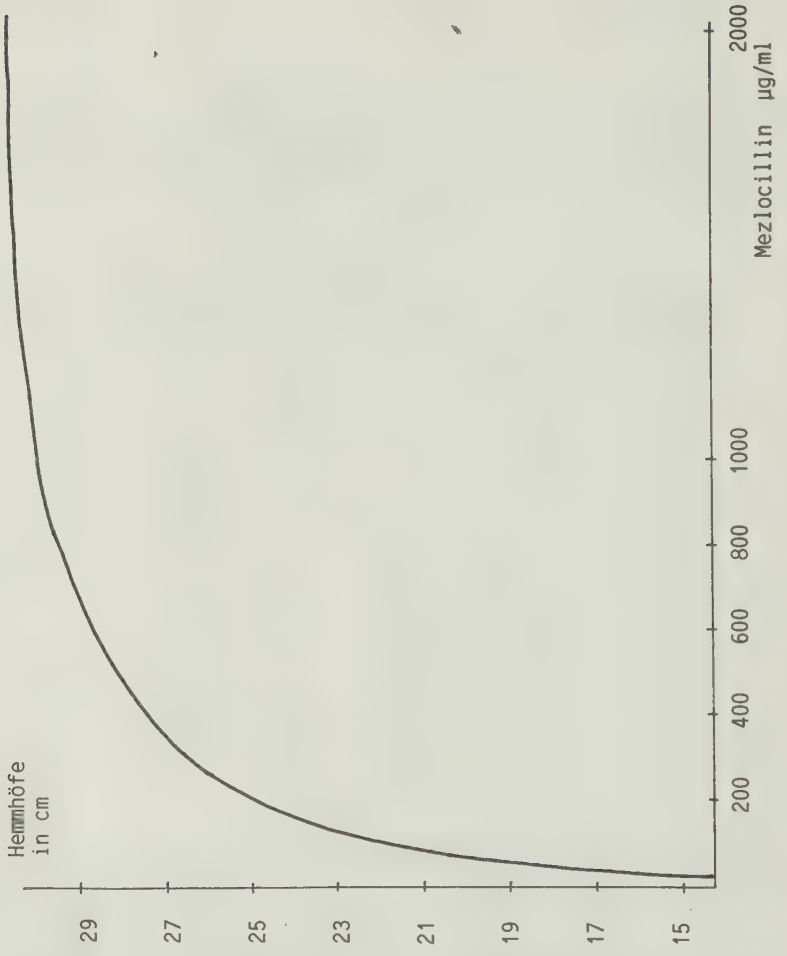


Abbildung 7 : Gemeinsame Eichkurve aus den getesteten Serum- und Gallestandards.

Patient → Probe ↓	S.H.	W.W.	E.K.	F.W.	E.W.
SA0	0.0		0.0	0.0	
SA1	21.5	"x"	21.5	23.0	"x"
GA1	18.0		0.0	10.0	
SB0	--	0.0	--	0.0	--
SB1	--	21.7	--	24.0	--
GB1	--	24.7	--	16.0	--

Tabelle 9 : Aufstellung der Hemmhofdurchmesser der konzentrierten Serum- und Galleproben in Millimeter.
"x" : Nachweis von antibakterieller Wirkung des "0-Serums".

Alle Ergebnisse stellen Mittelwerte aus vier Untersuchungen mit den konzentrierten Proben dar. Die Hemmhöfe der Probenverdünnungen wurden nicht extra aufgelistet. Bei den Konzentrationsberechnungen stimmten die Ergebnisse mit den Werten der konzentrierten Proben überein.
Die Proben SA0, SA1 und GA1 der Patienten W.W. und E.W. konnten nicht verwertet werden, da schon im "0-Serum" antibakterielle Aktivität nachweisbar war. Die Proben SB0, SB1 und GB1 des Patienten W.W. dagegen waren verwertbar. Hier zeigte sich 7 Tage nach der Erstuntersuchung (Dekompression der Gallenwege) im Nullserum keine antibakterielle Aktivität mehr.

Anhand der Eichkurve auf Seite 26 lassen sich aus den Hemmhofdurchmessern der Proben die entsprechenden Mezlocillinkonzentrationen ermitteln.

Patient → Probe ↓	S.H.	W.W.	E.K.	F.W.
SA0	0,0		0,0	0,0
SA1	85,0		85,0	112,0
GA1	20,0		0,0	10,0
SB0		0,0		0,0
SB1		90,0		125,0
GB1		180,0		45,0

Tabelle 10 : Aufstellung über den Gehalt an Mezlocillin in µg/ml in den einzelnen Proben.

b) HPLC - Methode

Die chromatographisch ausgetesteten Standardverdünnungen ergaben die in der folgenden Tabelle aufgeführten Integratoreinheiten der Peakflächen.
Die Ergebnisse stellen den Mittelwert von Doppelbestimmungen dar.

Mezlocillin µg/ml	Peakfläche (Integratorspez. Flächeneinheit bezogen auf den Standard.)
200	190230
150	134400
125	108930
100	100180
80	74460
40	36860
25	20080
15	14390

Tabelle 11 : Integratoreinheiten der Peakflächen des Mezlocillinstandards.

Aus den ermittelten Integratoreinheiten wurde eine Eichgerade hergestellt, indem man die Einheiten der Peakflächen gegen die Standardkonzentrationen auftrug. (siehe Abbildung 8)

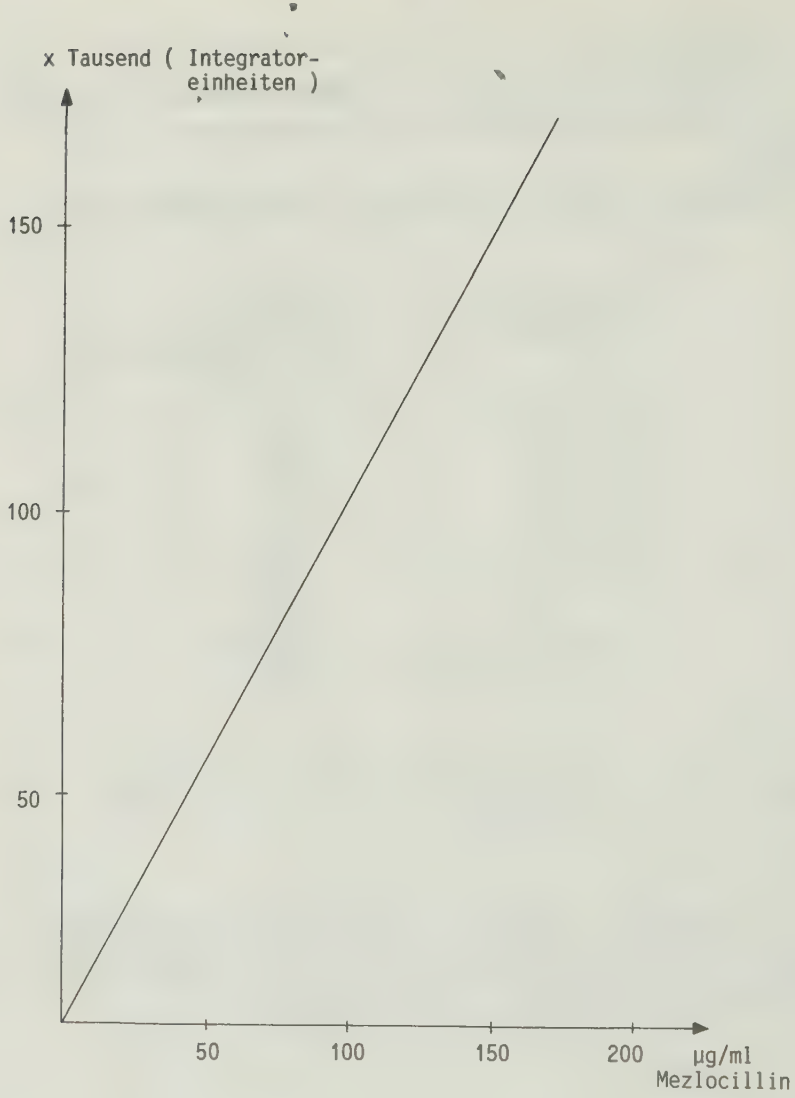


Abbildung 8 : Eichgerade aus den chromatographisch ausgetesteten Standardlösungen.

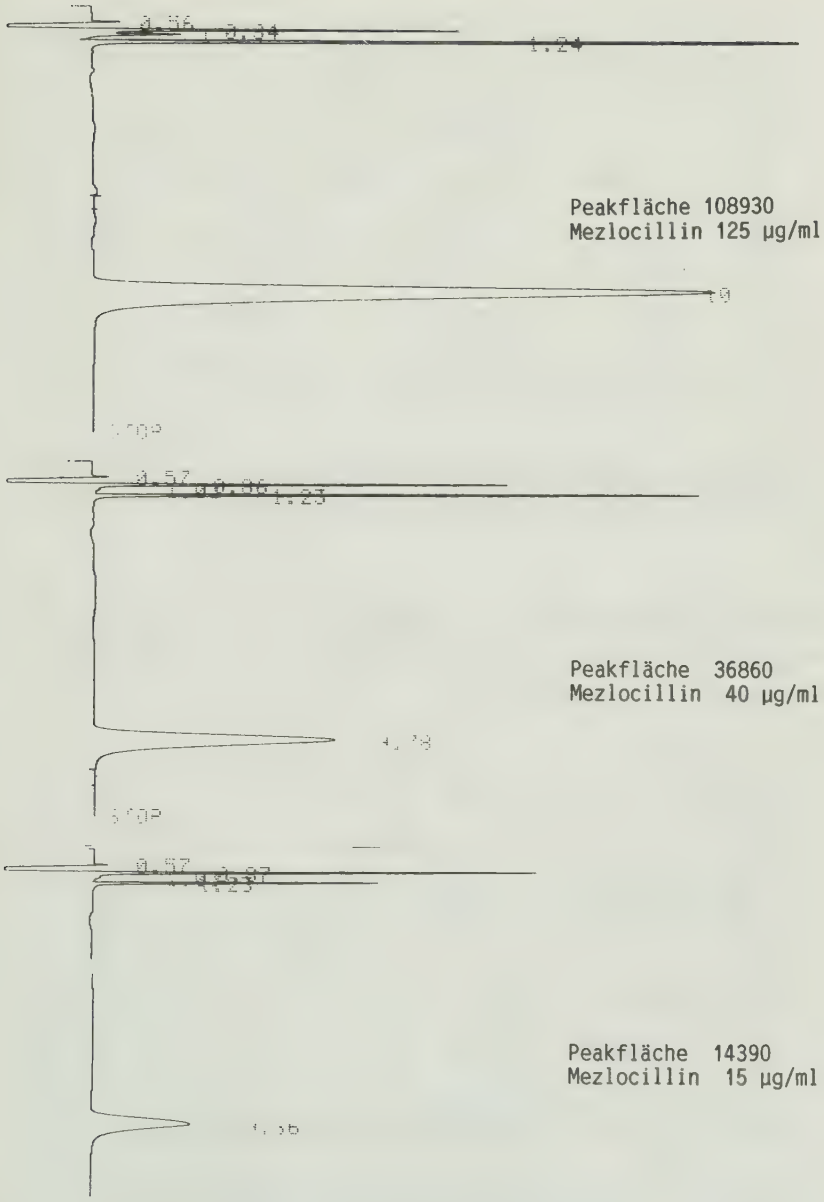


Abbildung 9 : Chromatogramme des Mezlocillin-Standards.

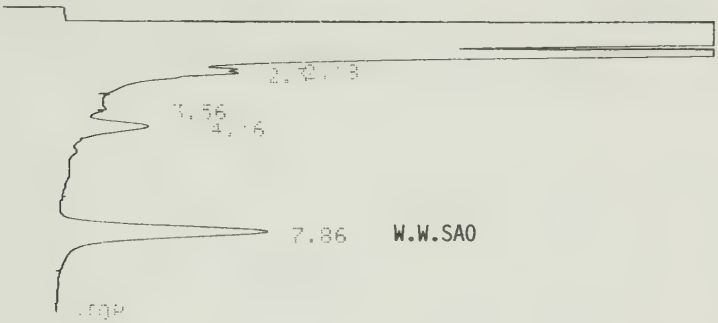
Patient → Probe ↓	S.H.	W.W.	E.K.	F.W.	E.W.
SA0	--	36500	--	--	--
SA1	33200	35020	32900	108730	90610
GA1	--	--	--	--	9340
SB0		--		--	
SB1		48260		153230	
GB1		134800		9850	

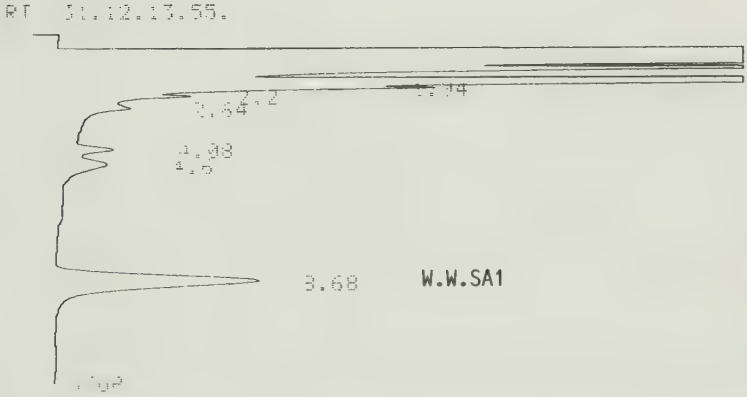
Tabelle 12 : Aufstellung der Integratoreinheiten der Peakflächen der getesteten Patientenseren und -gallen.

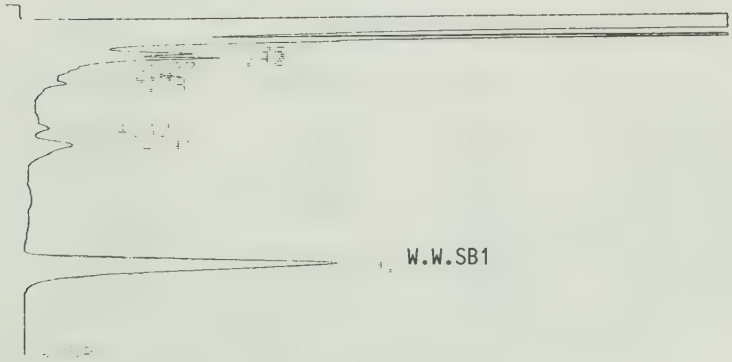
Anhand der Eichkurve auf Seite 30 lassen sich aus den Integratoreinheiten der Peakflächen der Proben die entsprechenden Mezlocillinkonzentrationen ermitteln.

Patient → Probe ↓	S.H.	W.W.	E.K.	F.W.	E.W.
SA0	--	78	--	--	--
SA1	70	74	70	118	99
GA1	--	--	--	--	10
SB0		--		--	
SB1		104		168	
GB1		148		11	

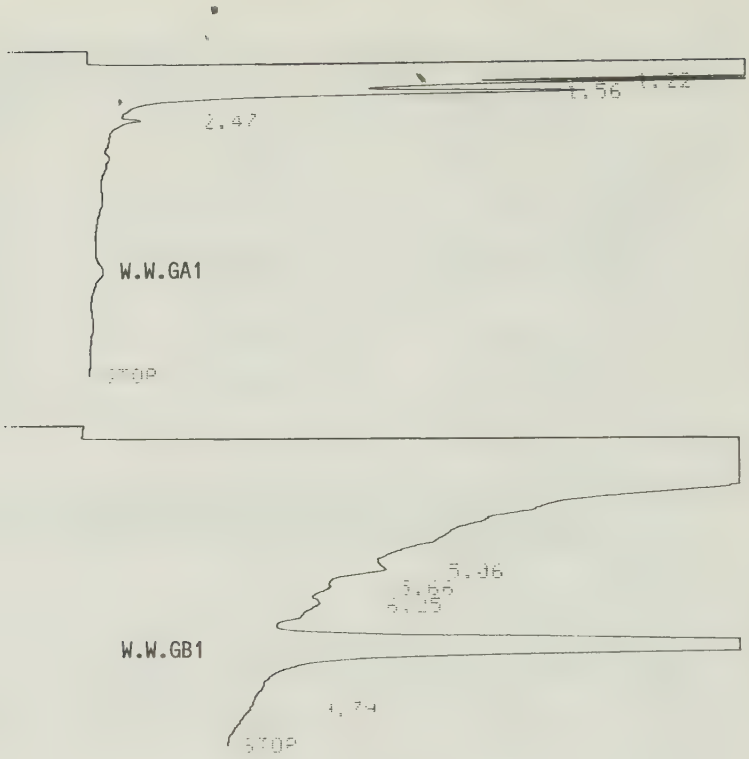
Tabelle 13 : Aufstellung über den Gehalt an Mezlocillin in µg/ml in den getesteten Proben.





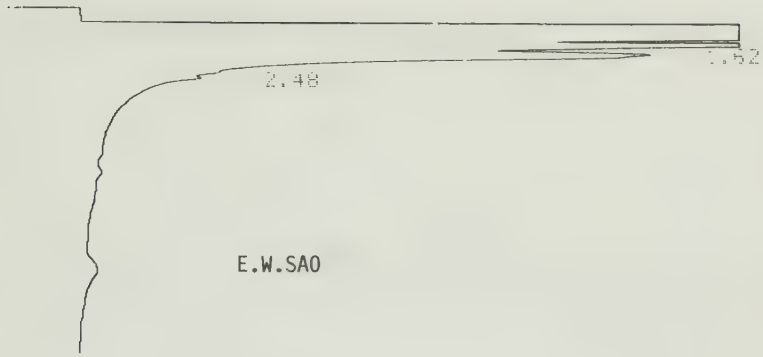


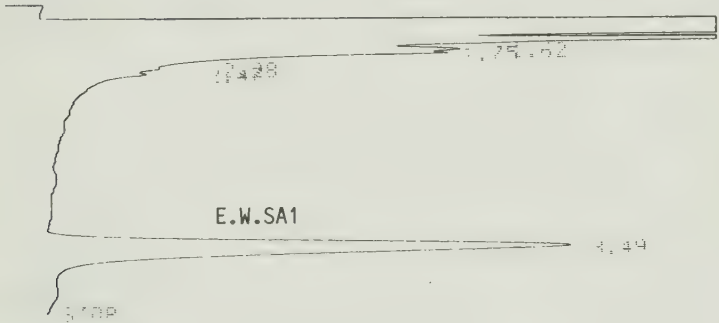
Abbildungen 10, 11, 12 : Chromatogramme

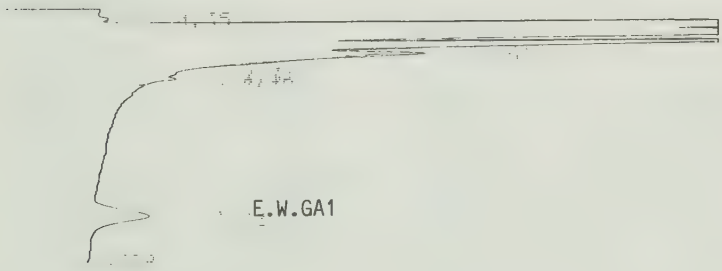


Abbildungen 13 und 14 : Chromatogramme

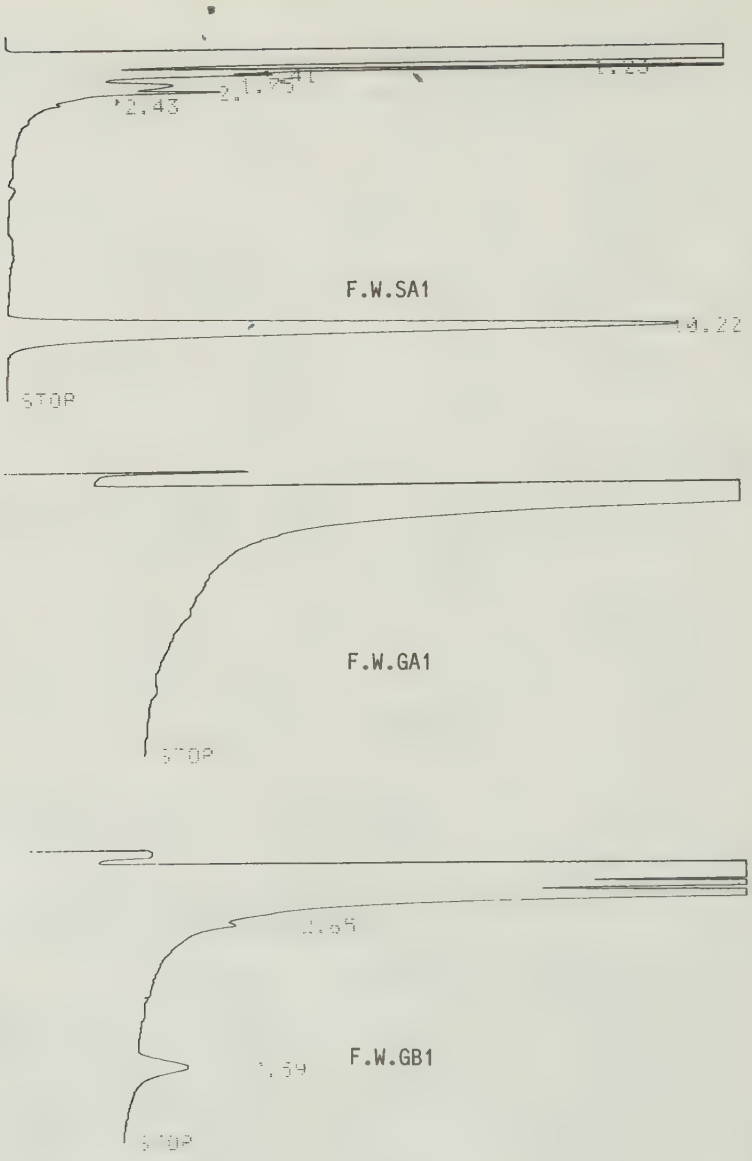
	Probe	Peakfläche	Mezlocillin
Abbildung 10 :	W.W.SA0	36500	78 µg/ml
Abbildung 11 :	W.W.SA1	35020	74 µg/ml
Abbildung 12 :	W.W.SB1	48260	104 µg/ml
Abbildung 13 :	W.W.GA1	--	--
Abbildung 14 :	W.W.GB1	134800	148 µg/ml



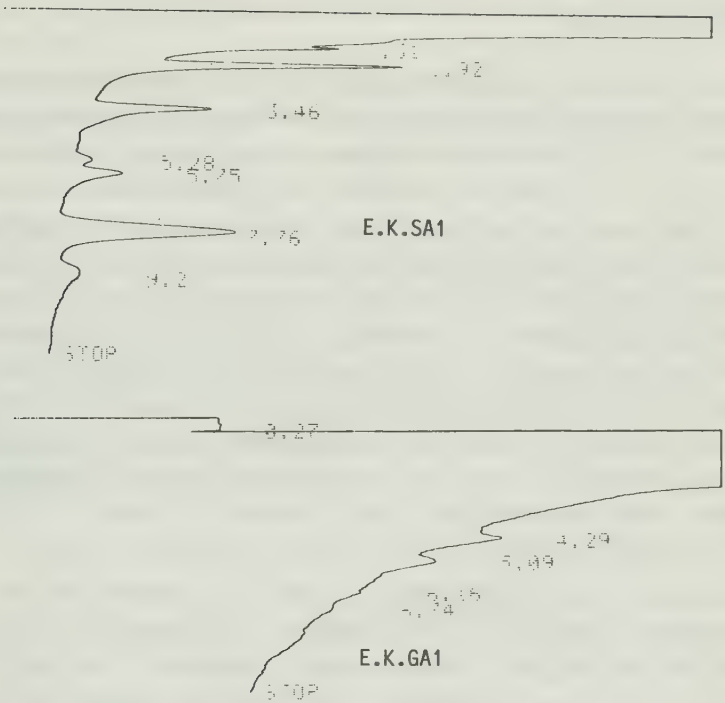




Abbildungen 15, 16 und 17 : Chromatogramme



Abbildungen 18, 19 und 20 : Chromatogramme



Abbildungen 21 und 22 : Chromatogramme

	Probe	Peakfläche	Mezlocillin
Abbildung 15 :	E.W.SA0	--	--
Abbildung 16 :	E.W.SA1	90610	99 µg/ml
Abbildung 17 :	E.W.GA1	9340	10 µg/ml
Abbildung 18 :	F.W.SA1	108730	118 µg/ml
Abbildung 19 :	F.W.GA1	--	--
Abbildung 20 :	F.W.GB1	9850	11 µg/ml
Abbildung 21 :	E.K.SA1	32900	70 µg/ml
Abbildung 22 :	E.K.GA1	--	--

V. Diskussion

Einer Erklärung bedürfen die unterschiedlichen Meßergebnisse aus den beiden Untersuchungsmethoden. Die Konzentrationsbestimmung von Mezlocillin in der Galle und im Serum anhand des Agardiffusionstestes ist im Verhältnis zur HPLC-Methode zwar billiger und wesentlich einfacher durchzuführen, dafür ist sie aber relativ ungenau. Sicherlich kann man quantitative Angaben über die Antibiotikakonzentrationen in der Galle und im Serum machen, man muß aber bedenken, daß das Ablesen der Hemmhöfe in Millimeter und die Berechnung des Antibiotikagehaltes mittels der Eichgeraden Ungenauigkeiten mit sich bringt. Eine Hemmhofdifferenz von 1mm ergibt im Durchmesserbereich von 20 - 22 mm einen Konzentrationsunterschied von 50 µg/ml. Durch konsequentes Einhalten der Versuchsbedingungen (Raumtemperatur, Bebrütungstemperatur, -zeit, Ablesen der Hemmhöfe) sollten die Fehlermöglichkeiten auf ein geringes Maß gesenkt werden.

Eine genauere und auch schneller durchführbare Methode ist die Hochdruck-Flüssigkeits- Chromatographie. Die Ergebnisse der Doppelbestimmungen zeigen nur unbedeutende Schwankungen in der Peakfläche. Die Messungen der Antibiotikakonzentration schwanken bei der HPLC-Methode nur um 1 - 2 µg/ml, beim Agardiffusionstest dagegen bis zu 20 µg/ml um den Mittelwert.
Aber auch bei der HPLC-Methode werden die Ergebnisse durch Veränderungen der chromatographischen Bedingungen beeinflußt. So wirken sich Schwankungen der Temperatur der Lösungen, Proben und des Raumes auf die Meßergebnisse aus. Daher ist es notwendig, vor jeder neuen Meßreihe eine neue Eichgerade herzustellen, um so die Meßfehlerquote niedrig zu halten.

Die Konzentrationsbestimmungen von Mezlocillin ergaben folgende Ergebnisse: unabhängig von Alter, Diagnose, Begleiterkrankungen und Laborwerten wurden in den Serumproben aller fünf Patienten Mezlocillinkonzentrationen nachgewiesen, die sich im Normbereich bewegten. Mit dem Harn werden 55 - 70 % der applizierten Dosis als antibakteriell wirksames Mezlocillin ausgeschieden. Der aktuelle Serumspiegel ist

damit von der Nierenfunktion, die bei allen Patienten uneingeschränkt war, abhängig.
Die Abbildungen 23 und 24 zeigen die Ergebnisse aus den Konzentrationsbestimmungen mittels Agardiffusionstest und HPLC-Methode. Die Werte sind unter Berücksichtigung des Entnahmezeitpunktes der Proben in eine Normalwerte-Kurve nach Rösch et al. eingetragen.

Die Mezlocillin-Konzentration in der Galle erreicht unter normalen Abflußbedingungen und uneingeschränkter Leberfunktion gegenüber den Serumwerten außerordentlich hohe Werte: schon nach 60 Minuten wird ein Konzentrationsmaximum von durchschnittlich 4000 µg/ml erreicht. Tabelle 14 verdeutlicht dieses anhand der Untersuchungsergebnisse einer klinischen Studie zur Gallegängigkeit von Mezlocillin. (48)
Die Ergebnisse stellen den Mittelwert aus sechs Konzentrationsbestimmungen dar.

Zeitpunkt nach i.v. Gabe	Mezlocillin-Konzentration (µg/ml) in der Galle
15 min.	193
30 min.	2255
1 Std.	3966
2 Std.	3360
4 Std.	1926
10 Std.	177
14 Std.	64
18 Std.	6

Tabelle 14 : Gallespiegel nach einmaliger Gabe von Mezlocillin 2g i.v. (nach Rösch,Stock und Burkhardt) (48)

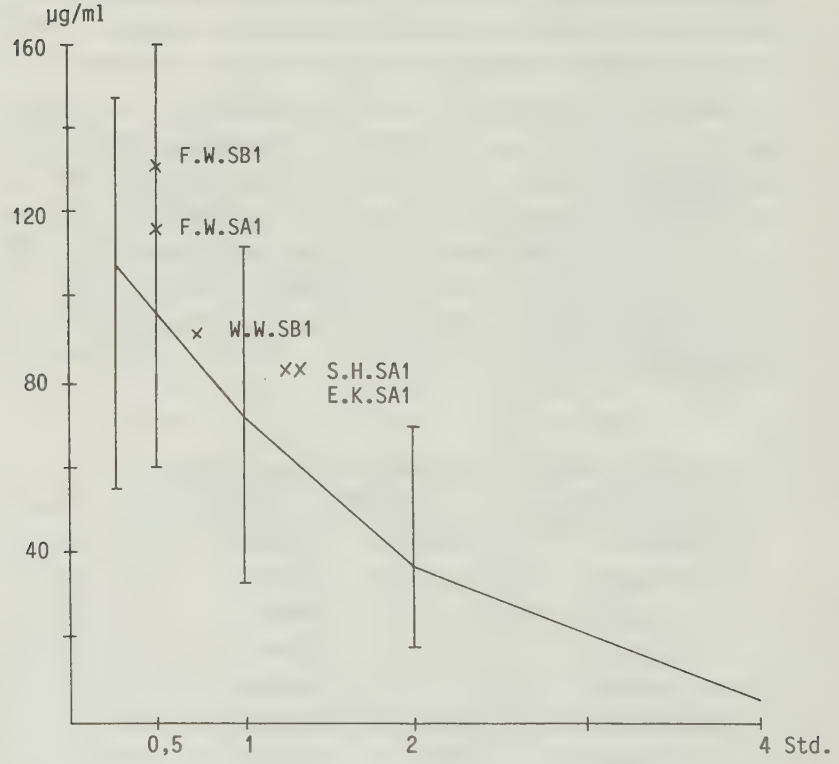


Abbildung 23 : Normalverlauf des Serumspiegels nach 2g Mezlocillin i.v. (nach Rösch, Stock und Burkhardt)
x = Mezlocillin-Konzentration im Serum der von uns untersuchten Proben
(Agar-Diffusionstest)

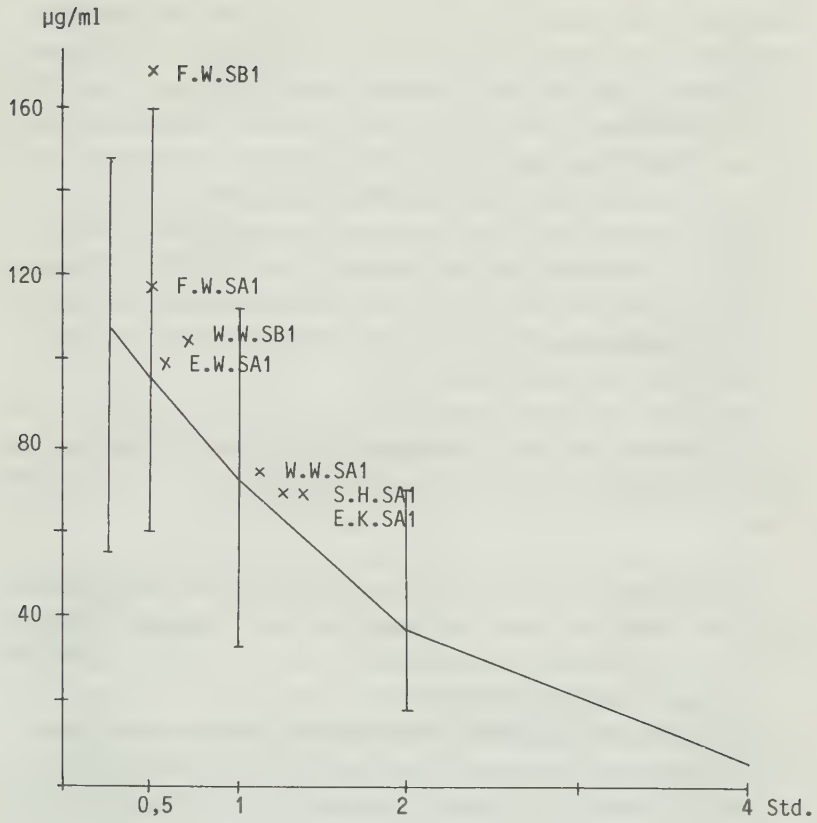


Abbildung 24 : Normalverlauf des Serumspiegels nach 2g Mezlocillin i.v. (nach Rösch, Stock und Burkhardt)
x = Mezlocillin-Konzentration im Serum der von uns untersuchten Proben.
(HPLC-Methode)

Patienten mit beeinträchtigter Leberfunktion weisen auf Grund verminderter Gallesekretion deutlich erniedrigte Antibiotikakonzentrationen in der Galle auf. Tabelle 15 verdeutlicht den direkten Zusammenhang zwischen einer Leberfunktionsstörung, die ihren Ausdruck in erhöhten Werten des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase findet, und einer von den Normalwerten abweichenden Sekretion des verabreichten Antibiotikums in die Galle.
Zwischen 26,6 und 0,05 % der den Patienten verabreichten Dosis Mezlocillin erscheinen als antibakteriell aktives Antibiotikum in der Galle. Dabei ist deutlich zu erkennen, daß der Patient mit dem höchsten Gesamtbilirubinwert die niedrigste Mezlocillinkonzentration in der Galle aufweist. (18)
Die Vermutung, die nach diesen Studien geäußert wurde, daß sich bei Cholestaseverhältnissen die Ausscheidung des Antibiotikums in die Galle dem O-Wert nähert, bestätigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit.

Die Abbildungen 25 und 26 zeigen die Ergebnisse der Gallenproben, die direkt nach der ersten Dekompression der Gallenwege entnommen wurden. Die Ergebnisse sind in eine Normalwerte-Kurve eingetragen. (nach Rösch, Stock und Burkhardt)
In der Tabelle 16 wurden die Ergebnisse der Mezlocillinkonzentrationsbestimmungen zusammen mit den zugehörigen Laborparametern (Gesamtbilirubin, alkalische Phosphatase, GOT) aufgelistet und die biliäre Exkretion Mezlocillin in % der verabreichten Dosis (2g i.v.) berechnet.
Die Ergebnisse weisen darauf hin, daß im gestauten Gallengangsystem kein oder deutlich weniger Antibiotikum über die Galle ausgeschieden wird, als bei ungehindertem Abfluß des Gallensaftes.

Patient	Diagnose	Dosis in g	GOT IU/l	alk.Phosph. IU/l	Bilirubin mg%	% der Dosis i.d.Galle
1	Cholelithiasis	2	10	105	0.5	26.5
2	Choledocholithiasis	2	10	88	0.7	26.6
3	Papillen-Karzinom	2	25	454	4.1	2.1
4	Choledocholithiasis	2	37	485	1.7	1.8
5	Papillensklerose	2	70	370	6.5	2.7
6	Choledocholithiasis	2	32	529	1.0	13.1
7	Choledocholithiasis	2	35	162	1.8	9.7
8	Pankreas-Karzinom	2	31	214	7.0	0.05
9	Choledocholithiasis	4	19	234	1.5	12.4
10	Choledocholithiasis	4	23	172	0.2	16.2
11	Papillensklerose	3.6	35	137	1.7	1.9
12	Choledocholithiasis	4	13	97	0.9	14.1
13	Choledocholithiasis	4	31	680	2.6	10.5
14	Choledocholithiasis	3.6	19	425	2.6	6.9

Tabelle 15 : Prozentzahl der ausgeschiedenen Dosis des verabreichten Mezlocillins in Abhängigkeit von der Leberfunktion. (mod. nach Gundert-Remy, Förster, Schacht, Weber)(19)

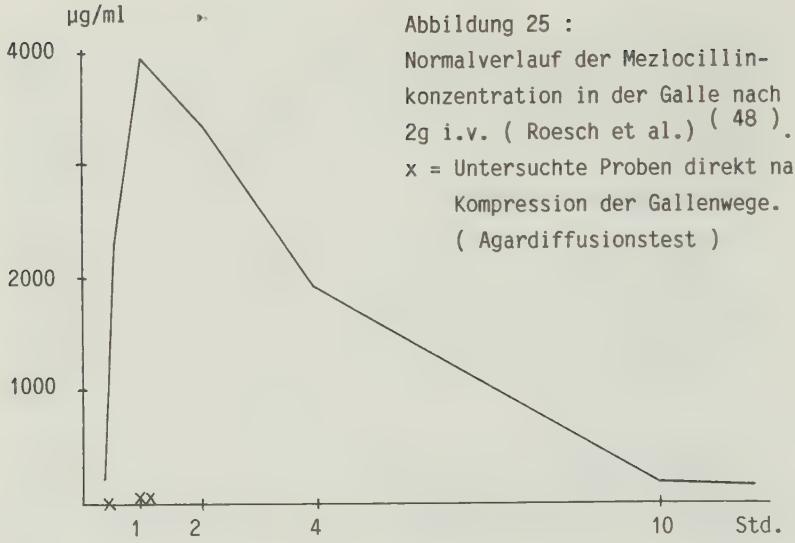


Abbildung 25 :
Normalverlauf der Mezlocillin-konzentration in der Galle nach 2g i.v. (Roesch et al.) [48].
x = Untersuchte Proben direkt nach De-Kompression der Gallenwege.
(Agardiffusionstest)

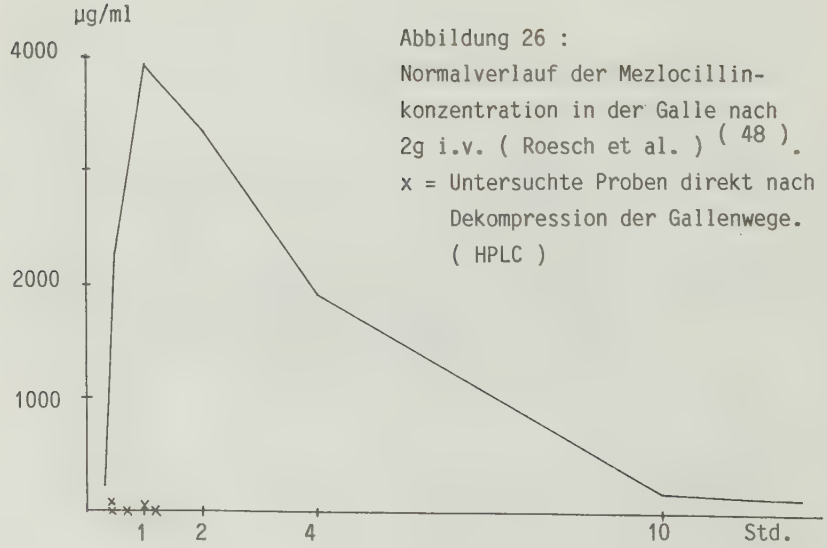


Abbildung 26 :
Normalverlauf der Mezlocillin-konzentration in der Galle nach 2g i.v. (Roesch et al.) [48].
x = Untersuchte Proben direkt nach Dekompression der Gallenwege.
(HPLC)

Proben	S.H.	W.W.	E.K.	F.W.	E.W.
GOT	24		51	22	33
alk.Phosph.	427		902	901	
Bilirubin	11.7		9.4	6.5	20
% der Dosis i.d.Galle					
GA1-HPLC	0	0	0	0	0.5
GA1-Agardiff.	1		0	0.5	

Tabelle 16 : Biliäre Exkretion von Mezlocillin nach 2g i.v. in % der verabreichten Dosis. (zugehörige Laborparameter)

Bei vier Patienten konnte im ersten Untersuchungsmaterial nach Dekompression der Gallenwege kein Mezlocillin nachgewiesen werden, weder im Agardiffusionstest noch mit der genaueren Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie. Bei einem Patienten (E.W.) erscheint das Antibiotikum in so niedriger Konzentration, daß die antibakterielle Wirksamkeit gegenüber den meisten Keimen nicht ausreichend wäre. (siehe Tabelle 17).

Zwei Patienten wurden nach Dekompression der Gallenwege zu einem späteren Zeitpunkt erneut 2g Mezlocillin i.v. gespritzt und weitere Gallenproben entnommen: dem Patienten F.W. fünf Tage nach Drainage der Gallenwege, dem Patienten W.W. sieben Tage nach Papillotomie. Die Mezlocillin-Konzentration in der Galle des Patienten F.W. erreichte nun Werte zwischen 45 µg/ml (Agardiffusionstest) und 11 µg/ml (HPLC). Bei dem Patienten W.W. wurden Werte zwischen 180 µg/ml (Agardiff.) und 150 µg/ml (HPLC) gemessen.(Abb. 27)

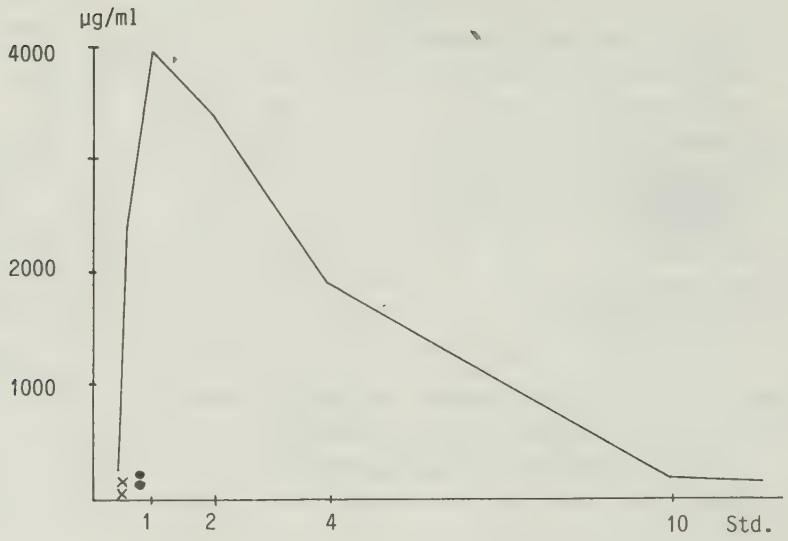


Abbildung 27 : Normalverlauf der Mezlocillin - Konzentration in der Galle nach 2g Mezlocillin i.v. (nach Roesch et al.) (48).

x = Mezlocillin - Konzentration in der Galle Probe F.W. GB1 (Agardiff. und HPLC).

● = Mezlocillin - Konzentration in der Galle Probe W.W. GB1 (Agardiff. und HPLC).

Aus den Ergebnissen ist zu entnehmen, daß es mit Beseitigung der Cholestase und Gewährleistung des freien Galleabflusses zur vermehrten Mezlocillinsekretion in die Galle kommt. Dabei werden bei Weitem noch keine Konzentrationen erreicht, wie bei Patienten mit ungestautem Gallengangsystem, es werden aber doch langsam Antibiotikaspiegel nachgewiesen, die in den therapeutisch relevanten, antibakteriell wirksamen Bereich fallen (siehe Tabelle 17).

Erregergattungen	MHK-Mediane in µg/ml
E.coli, Sammelkollektiv	2
E.coli, Ampicillin-resistent	32 - 64
Klebsiella spp.	16
Enterobacter aerug.	8 - 16
Citrobacter	4
Serratia marc., Sammelkollektiv	8
Serratia marc., penicillinase-neg.	2
Proteus mirabilis	1
Proteus vulgaris	≦ 2
Pseudomonas aeruginosa	32
Bacteroides fragilis	4 - 8

Tabelle 17 : Übersicht über die MHK-Werte (minimale Hemmkonzentration) von Mezlocillin bei wichtigen Bakteriengattungen (3).

Die Sekretion der Galle von den Leberzellen in die Gallenkapillaren beruht im Wesentlichen auf aktiven Transportmechanismen: Gallensalze und Na^+ werden aktiv in die Caniculi sezerniert und Wasser folgt entsprechend dem osmotischen Gradienten.
Bei der Cholestase besteht erstens eine partielle oder totale Behinderung des Galleabflusses, zweitens eine Störung der Gallesekretion durch die Leberzelle. Morphologisch manifestiert sich diese Störung durch Schwellung der Microvilli der zwischenzelligen Gallekapillaren, schließlich je nach Dauer der Cholestase Atrophie und Schwund derselben, Verdichtung des perikanikulären Zytoplasmas, Ausweitung der Vakuolen des Golgiapparates, Vermehrung der Membranen des endoplasmatischen Retikulums, Vermehrung der Lysosomen und Ablagerung von Gallebestandteilen zum Teil in den Vakuolen.

Übertrifft der Druck in den Gallenwegen infolge Rückstauung den Sekretionsdruck der Leberzelle von 25 mmHg, so versiegt die Gallesekretion.
Eine Tendenz, daß sich der Sekretionsmechanismus der Leberzelle nach Beseitigung des Abflußhindernisses und Aufhebung der Cholestasesituation normalisiert, ist an den steigenden Mezlocillin-Konzentrationen, der prozentual ausgeschiedenen Dosis in der Galle zu erkennen.

	µg/ml Mezlocillin		% der Dosis	
	HPLC	Agardiff.	HPLC	Agardiff.
W.W. GA1	0	--	0	--
W.W. GB1	148	180	7.4	9.0
F.W. GA1	0	<10	0	<0.5
F.W. GB1	11	45	0.55	2.25

Tabelle 18 : Biliäre Exkretion von Mezlocillin in µg und % der verabreichten Dosis direkt und einige Tage nach Dekompression der Gallenwege.

In den Untersuchungen von Gundert-Remy weist keiner der Patienten ähnlich hohe Werte der alkalischen Phosphatase und des Gesamtbilirubins auf wie die Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit untersucht wurden. Aus den Ergebnissen kann man jedoch schließen, daß mit zunehmender Erhöhung der alkalischen Phosphatase u n d des Gesamtbilirubins eine zunehmende Sekretionseinschränkung, ja sogar ein Sekretionsstop des Antibiotikums in die Galle eintritt.
Erst eine Beseitigung des Hindernisses im Abflußsystem der Galle schafft die notwendigen Voraussetzungen für den Beginn einer effektiven Therapie.

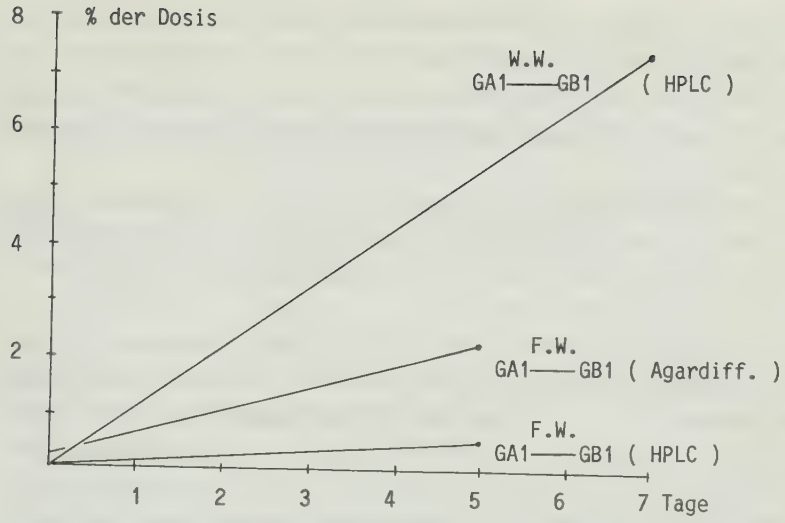


Abbildung 28 : Biliäre Exkretion von Mezlocillin in % der verabreichten Dosis direkt und einige Tage nach Dekompression der Gallenwege.

Für die antibiotische Therapie der bakteriellen Infektionen der Gallenblase und der Gallenwege bei gestautem Gallengangsystem, zuzüglich der möglicherweise auftretenden Komplikationen, ergeben sich aus den erzielten Ergebnissen folgende Überlegungen:
Als erster therapeutischer Schritt bei der akuten eitrigen Cholangitis mit Cholestase erscheint es sinnvoll, für eine ausreichende Abflußmöglichkeit der Galle zu sorgen. Nach Beseitigung des Hindernisses (endoskopische Papillotomie, perkutane transhepatische Drainage) normalisieren sich die Druckverhältnisse in der Gallenblase und in den Gallenwegen, die Gefahr einer Keimdissemination in die Lymphflüssigkeit und/oder die Blutbahn wird deutlich verringert.

Da sich nach Dekompression der Gallenwege die Leberfunktion sowie der Ausscheidungsmechanismus von Antibiotika über die Galle langsam normalisieren, auf Grund welchen Mechanismusses ist nicht endgültig geklärt, kann mit einer entsprechenden Antibiotikatherapie begonnen werden.

Die pharmakokinetische Überlegung, zur Therapie der akuten eitrigen Cholangitis bei gestautem Gallengangsystem ein "gut gallegängiges" Antibiotikum zu wählen, sollte dabei aus zwei Gründen nicht an e r s t e r Stelle stehen:

1) Es zeigte sich, daß die als "gut gallegängig" bekannten Antibiotika bei gestautem Abflußsystem nicht mehr in die Galle ausgeschieden werden (41) (51).Aus den Untersuchungen dieser Arbeit wird deutlich, daß auch Mezlocillin in gestaute Gallenwege nicht sezerniert wird, und daß auch nach Dekompression der Gallenwege die Ausscheidung in die Galle nur zögernd wieder in Gang kommt. Man muß daher davon ausgehen, daß gerade in der kritischen Phase einer Cholangitis wirksame Antibiotikakonzentrationen auch durch ein "gut gallegängiges" Antibiotikum wie Mezlocillin nicht erreicht werden. Dies erscheint jedoch auch nicht so wichtig, denn

2) sind die Patienten nicht durch die Keime in der Galle an sich gefährdet, sondern durch die Keime, die auf Grund des steigenden Druckes im Gallengangsystem die Blutbahn erreichen und schwerwiegende Komplikationen auslösen.

Da man in der Regel keine Kenntnis vom Erreger hat, sollte das wichtigste Kriterium bei der Auswahl des Antibiotikums die Wirksamkeit gegenüber den Keimen sein, die prozentual am häufigsten als Erreger der eitrigen Cholangitis vorkommen (siehe Tabelle 3 Seite 3).

ca. 90 % -	>90 % :	E.coli, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Proteus morganii, Citrobacter, Bacteroides, Salmonellen, Haemophilus influenzae,
ca. 70 % -	>85 % :	Enterobacter, Pseudomonas aeruginosa, Proteus rettgeri,
ca. 60 % -	70 % :	Serratia marc., Klebsiellen,
<50 %	:	Providencia,

Tabelle 19 : Wirksamkeit von Mezlocillin gegenüber wichtigen gram-negativen Erregern (3).

In einer klinischen Studie von E.B.Helm (22) wurden acht Patienten mit bakterieller Besiedlung der Gallenwege (7 x E.coli, 1 x zusätzlich Klebsiellen) und präpapillärem Gallenstein über eine nasobiliäre Verweilsonde nach 2 x 5g Mezlocillin i.v. Gallenproben abgenommen. Die Keimzahlen in der Galle lagen vor der Antibiotikabehandlung zwischen 2 x 10^6 und 5 x 10^7 Keimen/ml. Die Ergebnisse in Tabelle 20 zeigen die gute Keimelimination unter der Mezlocillintherapie: nach 24 Stunden waren bei 4 Patienten 99,9 %, bei sieben Patienten immerhin 99 % der Keime eliminiert.

	99 %	99.9 %
2 Stunden	0 / 8	0 / 8
4	4 / 8	2 / 8
8	6 / 8	2 / 8
24	7 / 8	4 / 8

Tabelle 20 : Keimelimination in der Galle unter 2 x 5g Mezlocillin i.v. bei acht Patienten in Prozent (22).

Da ca. 75 % der Erreger der eitrigen Cholangitis bei Obstruktion der Gallenwege zu 90 % durch Mezlocillin in ihrem Wachstum gehemmt werden, eignet es sich auf Grund seines Wirkungsspektrums zur Therapie von Gallenwegsinfektionen, das Kriterium der immer wieder betonten Gallegängigkeit ist in dieser Situation irrelevant. Grundsätzlich ist jedes andere Antibiotikum mit gleichem Spektrum, welches die intestinalen Keime erfaßt, zur Therapie geeignet.

Die statistisch wohlbegründete Empfehlung, bei akuter Cholecystitis oder Cholangitis unter konservativer Therapie das Abklingen der Entzündung abzuwarten und im Intervall zu operieren, ist generell gültig. Da, wie schon erwähnt, in ca. 75 % der Fälle mit gestautem Gallengangsystem Keime in der Gallenblase zu erwarten sind, stellte sich die Frage der Antibiotika p r o p h y l a x e bei chirurgischen Eingriffen an den Gallenwegen. Auch nach Beseitigung des Hindernisses und Abklingen der akuten Symptomatik kann nicht davon ausgegangen werden, daß die Galleflüssigkeit in nächster Zeit keimfrei sein wird. In einer retrospektiven und prospektiven Studie von Gruber, Elke und Widmer (15) wurden folgende Ergebnisse erzielt: bei Patienten mit erweiterten Eingriffen an den Gallenwegen (Cholecystektomie u n d Ductus choledochus - Exploration u n d eventuelle Papillotomie) im Rahmen einer Elektiv- oder Notfalloperation wurde eine erhöhte Zahl von Wundinfektionen, Superinfektionen und ein im Durchschnitt verlängerter Krankenhausaufenthalt festgestellt, wenn die Patienten keine Antibiotikaprophylaxe erhielten.

	1979 ohne Antibiotika	1980 mit Antibiotika
Wundinfektionen	16.6 %	0 %
durchschnittl. Krankenhausaufenthalt in Tagen	16.9	13.8
sonstige Infekte	33.0 %	17 %

Tabelle 21 : Ergebnisse einer retrospektiven und prospektiven Studie (15).

Den Patienten wurden am Abend vor, während der Operation und drei Mal alle sechs Stunden postoperativ je 2g Mezlocillin i.v. verabreicht.
Aus den Ergebnissen wird deutlich, daß diese Kurzzeitprophylaxe, die erstens nicht kostspielig und zweitens ohne nennenswerte Nebenwirkungen ist, die Zahl der Patienten, die eine postoperative Antibiotikatherapie benötigen, deutlich reduziert. Bedeutend ist auch die Verkürzung des durchschnittlichen Krankenhausaufenthaltes. Eine derartige prophylaktische Wirksamkeit ist aber auch von anderen Antibiotika zu erwarten, wenn sie nur das intestinale Keimspektrum in etwa abdecken.

VI. Zusammenfassung

Zur Konzentrationsbestimmung von Mezlocillin in der Galle bei gestautem Gallengangsystem wurden fünf Patienten nach Injektion von 2g Mezlocillin i.v. mehrere Serum- und Galleproben mittels ERCP abgenommen. Dabei wurden die Gallenwege jeweils dekomprimiert, es wurden in zwei Fällen eine Papillotomie, in zwei Fällen eine Drainage und in einem Fall beide Eingriffe durchgeführt.
Die Konzentrationsbestimmungen führten wir einerseits mit dem Agardiffusionstest, andererseits zur genaueren Bestimmung mit der HPLC-Methode durch.Aus den zuerst entnommenen Proben erhielten wir folgende Ergebnisse: bei normalen Serumwerten (zwischen 70 und 118 µg/ml) erschien in vier Galleproben kein Mezlocillin, in einer Galleprobe 10 µg/ml. Dieser Wert, der in der Probe 30 min. nach Injektion des Mezlocillins gefunden wurde, entspricht weniger als 1% des normalerweise nach 1/2 Stunde zu erwartenden Antibiotikagehaltes bei normalem Ausscheidungsmechanismus. Bei zwei der Patienten war es nach 5 bzw. 7 Tagen möglich, unter erneuter Dekompression der Gallenwege und nochmaliger Injektion von 2g Mezlocillin i.v. eine Galleprobe zu entnehmen. Wir bestimmten nun Mezlocillinkonzentrationen von 11 - 180 µg/ml, das entspricht aber nur 0.5 - 7.4% der normalerweise in dem entsprechenden Zeitraum über die Galle auszuscheidenden Dosis.
Abbildung 28 verdeutlicht die aus dieser Arbeit gewonnenen Ergebnisse: Mezlocillin wird bei Abflußbehinderung der Galle, die Ursache spielt hierbei keine Rolle, gar nicht oder nur zu einem Bruchteil der applizierten Dosis in die Galle sezerniert. Auch eine Woche nach Dekompression der Gallenwege wird es nur sehr vermindert ausgeschieden, das heißt, es ist ein doch relativ langer Zeitraum nötig, bis sich der biliäre Ausscheidungsmechanismus für Mezlocillin derart normalisiert, daß therapeutisch, antibakteriell wirksame Spiegel erreicht werden. Dies umfaßt aber gerade die Zeit, in der in den meisten Fällen die antibiotische Therapie eingesetzt werden muß, wenn der Patient durch Komplikationen, wie z.B. die Sepsis, gefährdet ist.
Das therapeutische Vorgehen bei der akuten eitrigen Cholangitis mit Obstruktion der Gallenwege sollte man sinnvollerweise mit der Beseitigung des Hindernisses beginnen. Wird der Galle ein freier Abfluß

geschaffen (endoskopische Papillotomie, perkutane transhepatische Drainage), kann mit einer angemessenen Therapie begonnen werden. Bei der Wahl des Antibiotikums wird häufig eine gute Gallegängigkeit gefordert. Dieses Kriterium ist hierbei aber von untergeordneter Bedeutung, denn ebenso wie Ampicillin und die Aminoglykoside (41)(51) wird Mezlocillin bei gestautem Gallengangsystem nicht in die Galle ausgeschieden. Wichtigstes Kriterium bei der Auswahl des einzusetzenden Antibiotikums sollte die Wirksamkeit gegenüber Enterobakterien sein. Nach Beseitigung des Hindernisses und Abklingen der Infektion kann nach nochmaliger Überprüfung des Operationsrisikos in der Regel eine endgültige Sanierung der Gallenwege vorgenommen werden.

VII. Literaturverzeichnis

1. ALLGÖWER,M.: Allgemeine und spezielle Chirurgie, 2.Aufl.Springer, Berlin-Heidelberg-New York,1973

2. AMGWERD,R., RAUH,G., SONNABEND,W.: Mezlocillin for the Antibiotic Therapy of Severe Bacterial Infections in Visceral Surgery,European Journ.for the clinical study and treatment of infections,Suppl.3,(1982) 131-137

3. BAYER Baypen^{R},Breitspektrum-Penicillin mit erweitertem Wirkungsbereich,April 1980,

4. BRAN,J.L.: Mezlocillin in the treatment of biliary infections,Acylureido-Penicillins Int.-Symp. London (1981), 182-187,

5. BROGARD,J.M., KOPFERSCHMITT,J., ARNAUD,J.P., DORNER,M.: Biliary elimination of Mezlocillin: An experimental an clinical study. Antimicr.Agents and Chemoth.,(7/1980), 69-76.

6. COSTRINI,N.V., THOMSON,W.M.: Manual of medical therapeutics. Ed.22nd Little, Brown and Company (1980).

7. DÖLLE,W.: Diagnose und Therapie bakterieller Gallenwegserkrankungen. Therapiewoche Heft 32, (1973), 2589-2594.

8. DOMSCHKE,W., KOCH,H.: Diagnostik in der Gastroenterologie, 1.Aufl., Thieme, Stuttgart 1979.

9. DRIVAS,G., JAMES,O., WARDLE,N.: Study of reticuloendothelial phagocytic capacity in patients with cholestasis. Brit.Med.J., June (1976), 1568-1569.

10. FALCHUK,K.R., LESSER,P.B., GALDABINI,J.J., ISSELBACHER,K.J.: Cholangiocarcinoma as related to chronic intrahepatic cholangitis and hepatolithiasis. Amer.Jour. of Gastroent.,(1976), 57-61.

11. GAU,W., HORSTER,F.A.: Hochdruckflüssigkeitschromatographische Analyse von Azlocillin und seinem Penicilloat im Urin. Forsch./Drug res. 29 (II), 12a, (1979) 1941-1943.

12. GLADTKE,E., v.HATTINGBERG,H.M.: Pharmakokinetik. 1.Aufl. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1972.

13. GRABER,H., ARR,M., CSIBA,A.: Biotransformation von Azlocillin und Mezlocillin. Acylur.-Penic., Int.Symp. Wien, Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton (1980), 76-80.

14. GRIMM,H., SUHAYDA,A.: Mezlocillin Serumspiegel nach diskontinuierlicher intravenöser Gabe von 10g Mezlocillin. Acylur.-Penic.,Int.Symp. Wien, (1979), 66-71.

15. GRUBER,U.F., ELKE,R., GERBER,H., LINDEN v.d.,J., TRIPPEL,M., WIDMER,M.: Prophylactic use of Mezlocillin in biliary tract surgery. Acylur.-Penic. Int.Symp., London (1981), 143-152.

16. GRUBER,U.F., ELKE,R., WIDMER,M.: Mezlocillin prophylaxis in biliary tract surgery. Results of a retrospective and a prospective trial. Infection Suppl.3, (1982) Vol.10, 144-147.

17. GUNDERT-REMY,U.: Determination of the ureidopenicillins Azlocillin, Mezlocillin and Bay K 4999 in plasma by highperformance-liquid-chromatography. Br.J.clin.Pharm.,(1979) 8, 589-592.

18. GUNDERT-REMY,U., FÖRSTER,D., SCHACHT,P.: Biliary excretion of Mezlocillin patients subjected to choledochal drainage. I.Mediterranean Congress of Chemother. Madrid, (1978) 575-578.

19. GUNDERT-REMY,U., FÖRSTER,D., SCHACHT,P., WEBER,E.: Kinetics of Mezlocillin in patients with biliary t-tube drainage. Jour.of Antimicr. Chemoth., (1982) 9, Suppl.A, 65-75.

20. GUNDERT-REMY,U., WEBER,E.: Elimination of Azlocillin in patients with biliary t-tube drainage. Eur.J.Clin.Pharmacol. (1982),435-439.

21. HALDEMANN,G., HALDEMANN,M., RIESCHEL,H., WEUTA,H.: Antibiotic therapy of infections in patients under surgical intensive care. Forsch./Drug res. 29 (II) 12a, (1979), 1995-1998.

22. HELM,E.B., WURBS,D., GUNDLACH,R., SHAH,P.M., STILLE,W.: Keimelimination unter Mezlocillin bzw. Doxycyclin in der Galle bei Patienten mit transpapillärer Verweilsonde. Acylur.-Penic.,Int.Symp. Wien (1979), 174-179.

23. HINCHEY,E.J., COUPER,C.E.: Acute obstructive supparative cholangitis. Am.J.of Surg., Vol. 117, (1969), 62-68.

24. HOEVELS,J., LUNDERQUIST,A., IHSE,I.: Perkutane transhepatische Intubation der Gallenwege zur kombinierten inneren und äußeren Drainage bei extrahepatischer Cholestase. Fortschr. Röntgenstr. 129,5 (1978), 533-550.

25. HUANG,T., BASS,J.A., WILLIAMS,R.D.: The significance of biliary pressure in cholangitis. Arch.Surg./Vol 98 (1969) 629-632.

26. JACOBSSON,B., KJELLANDER,J., ROSENGREN,B.: Cholangiovenous reflux. Acta.Chir.Scand. 123, (1962) 316-321.

27. JUSTESEN,T., NIELSEN,M.L.: Anaerobic infection of the liver and biliary tract in experimental common duct occlusion. Scand.J.Infect.Dis.Suppl. 19, (1979) 35-41.

28. KALMAR,P., AKRAMI,R., KREBBER,H.J., MÜLLER-SCHWEFE,C., MALERCZYK,V., WOLF,W.: Mezlocillinspiegel im Gewebe und Serum während der extrakorporalen Zirkulation. Acylur.-Penic., Int.Symp. Wien, (1979) 96-99.

29. KAMPF,D., SCHURIG,R., WEIHERMÜLLER,K., SCHACHT,P.: Pharmakokinetik von Azlocillin und Mezlocillin bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sowie Hämo- oder Peritonealdialyse. Acylur.-Penic.,Int.Symp. Wien, (1979) 54-57.

30. KNOTHE,H.: Antibacterial activity of mezlocillin and azlocillin. Forsch./Drug res. 29(II),12a,(1979) 1916-1919.

31. LAM,S.K., WONG,K.P., CHAN,P.K.W., NGAN,H., ONG,G.B.: Recurrent pyogenic cholangitis: a study by endoscopic retrograde cholangiography. Gastroent. 74, (1978) 1196-1203.

32. LODE,H., KOEPPE,E., KEMMERICH,B., NIESTRATH,U., TOMAS,W., BELMEGA,D., JENDROSCHEK,H.: Pharmakokinetik der neuen Penicilline und Cephalosporine. Acylur.-Penic., Int. Symp. Wien, (1979) 45-53.

33. LOSSE,H., GERLACH,U.,, WETZELS,E.: Rationelle Therapie in der inneren Medizin. 2.Aufl. Thieme, Stuttgart - New York 1980

34. MASON,J., SCHACHT,P., TETTENBORN,D.: Mezlocillin and Azlocillin - two new parenteral penicillins. Acylur.-Penic., Int.Symp.London, (1981) 263-276.

35. MEYER,V.: Praxis der Hochdruckflüssigkeitschromatographie. 1.Auflage Moritz/Diesterweg-Verlag,1981

36. MERCK,E.: Chromatography in clinical chemestry. E.Merck, Darmstadt 1978.

37. MERCK,E.: HPLC-Sortiment E.Merck, Darmstadt 1984.

38. MERCK,E.: Präparate für die HPLC. E.Merck, Darmstadt 1984

39. METZGER,K.: Beurteilung der antibakteriellen Wirkung neuer ß-Lactam-Antibiotika auf der Basis der Standard-MHK und tierexperimenteller Infektionsmodelle. Acylur.-Penic., Int. Symp. Wien (1979) 33-37.

40. MORCK,H., LIEKFELD,H., SCHNEIDER,L.: Offizinpharmazie Band 1 Thieme, Stuttgart 1979.

41. MORTIMER,P.R., MACKIE,D.B., HAYNES,S.: Ampicillin levels in human bile in the presence of biliary tract disease. Br.Med.J. (1969) III, 88-89.

42. MÜTING,D., FISCHER,R.: Leber- und Gallenwegserkrankungen. 1. Aufl. F.K. Schattauer, 1982.

43. OHLSSON,H., BERGAN,T.: Vergleich der pharmakokinetischen Eigenschaften von Mezlocillin nach i.v. Injektion oder Infusion. Forsch./Drug res. 29 (II), 12a, (1979) 1958-1959.

44. ONG,G.B.: A study of recurrent pyogenic cholangitis. Arch.Surg. 84 (1962) 199-225.

45. RAMIREZ-RONDA,C.H., GUTIERREZ-NUNEZ,J., NEVAREZ,M.: Comparative clinical study of mezlocillin and ticarcillin. Acylur.-Penic.,Int.Symp. London (1981) 88-97.

46. REEVES,D.S., BYWATER;S., HOLT,M.J., BROUGHALL,J.M.: Azlocillin and Mezlocillin: Laboratory studies of their properties, including comparison with the antibacterial activity of other antibiotics. Forsch./Drug res. 29 (II) 12a, (1979) 1920-1928.

47. RÖSCH,W., BURKHARDT,F., SCHMACK,B., SCHMIED,P., SCHENK,J., STOCK,K.P.: Biological and biochemical analysis of endoscopically aspirated bile. Endosc. 13, (1981) 33-35.

48. RÖSCH,W., STOCK,K.P., BURKHARDT,F.: Untersuchungen zur Gallegängigkeit von Mezlocillin. Fortschr.Med. 99 Jg. (1981) 3, 76-78.

49. ROTH,P., COHEN,S.: Cholangitis, a review of the literature with a report of an illustrative case. Am.J.Gastroent.53 (1970) 154-163.

50. SCHACHT,P.: Neue Entwicklungen und theoretische Grundlagen bei Penicillinen. Med.Welt 29 (1978) 696-700.

51. SCHOENFIELD,L.J.: Biliary excretion of antibiotics. N.Engl.J.Med. 284 (1971) 1213.

52. SCHOMERUS,H.: Cholangitis. Der Internist (1980) 789.

53. SCHRÖDER,D., BÖTTGER,T., BRANDT,P.: Der lithogene Verschlußikterus. Dtsch.Ärztebl. (1985) J.82, 501-505.

54. SCOTT,A.: Bacteria and disease of the biliary tract. Gut. 12 (1971) 487-492.

55. SCOTT,A., KHAN,G.A.: Origin of bacteria in bileduct bile. Lancett II (1967) 790-792.

56. SMITHIVAS,T., HYAMS,P.J., RAHAL,J.J.: Gentamycin and Ampicillin in human bile. J.Infect.Dis. 124 (Suppl.) (1971) 106-113.

57. SOARES,L.A., TRABULSI,L.R.: Untersuchung der antibakteriellen Aktivität von zwei neuen Acylureido-Penicillinen: Mezlocillin und Azlocillin. Forsch/ Drug res. 29(II)12a, 1932-1933.

58. SOEHENDRA,N., BEYNDERS-FREDERIX,V.: Palliative Gallengangsdrainage. Dtsch.Med. Wochenschr. 104 (1979) 206-207.

59. STRACHAN,C.J.L.: Antibiotics for biliary infections. Scot.Med.J. 23 (1978) 241-244.

60. SZANTO,I., BOZALYI,I., VAMOSI,I.N., SARKADI,G.: Purulent cholangitis and hepatic abscess after choledochoduodenostomy diagnosed by ERCP. Endoscopy 1 (1979) 70-72.

61. TETTENBORN,D., BRUCK,H., DYCKA,J., HULLMANN,R., SCHACHT,P.: Ergebnisse der breiten klinischen Prüfung von Mezlocillin. Acylur.-Penic. Int.Symp. Wien (1979) 187-192.

62. TETTENBORN,D., SCHACHT,D., HULLMANN,R.: Ergebnisse der klinischen Prüfung von Mezlocillin. Forsch./Drug res. 29(II)12a, 2009-2013.

63. THURNHERR,N., BRÜHLMANN,W.F., KREJS,G.I., BIANCHI,L., FAUST,H., BLUM,A.L.: Fulminant cholangitis and septicemia after endoscopic retrograde Cholangiography in two patients with obstructive jaundice. Dig.Dis.Vol.21 No.6 (1976) 477-481.

64. WACHA,H.: Chemotherapie bei chirurgischen Gallenwegserkrankungen. Fortschr.Med.99 Jg. (1981) 541-544.

65. WACHA,H., RIEBER,W.: Indikation zur Mezlocillintherapie nach Eingriffen an den Gallenwegen bei Choledocholithiasis. Acylur.-Penic. Int.Symp. Wien (1979) 177-182.

66. WARDLE,E.N., WRIGHT,N.A.: Endotoxin and acute renal failure associated with obstructive jaundice. Br.Med.J. (1970) 11, 472-473.

67. WERNER,H., KRASEMANN,C., UNGERECHTS,J.: Die Bacteroidaceae-Wirksamkeit von Mezlocillin im Vergleich mit der Aktivität von Ticarcillin, Cefoxitin, Clindamycin und Metronidazol. Acylur.-Penic.Int. Symp. Wien (1979) 18-22.

68. WISE,R.: Azlocillin and Mezlocillin, two new α- Amino substituted Penicillins. Forsch./Drug res.29(II)12a, 1929-1932.

L E B E N S L A U F

Am 21. August 1955 wurde ich, Ute Moser, als Tochter des Bankkaufmannes Lothar Moser und seiner Ehefrau Anneliese geb. Ziegemeier in Augsburg/Bayern geboren.

Herbst 1961	Einschulung in die Grundschule in Neusäß bei Augsburg.
Frühjahr 1965	Übergang auf das Geschwister-Scholl-Gymnasium in Lünen/Westfalen.
Juni 1974	Reifeprüfung am städt.-neusprachl.-Gymnasium in Schwerte/Ruhr.
WS 1974/75 - WS 1975/76	Studium der Chemie an der Wilhelms-Universität in Münster/Westfalen.
April 1976 - April 1978	Ausbildung zur med.-techn.-Assistentin an der Lehranstalt für technische Laboratoriumsassistenten der Medizin am Hygiene Institut der Universität Tübingen mit staatlich anerkannter Abschlußprüfung.
1.April 1978 - 31.März 1979	Angestellt als MTA in der Praxis Dr.R. Seuffer, Arzt für Laboratoriumsmedizin in Tübingen.
1.April 1979 - 31.Oktober 1979	Angestellt als MTA am Max-Planck-Institut für Virusforschung in Tübingen.
WS 1979	Beginn des Medizinstudiums an der Ruhr-Universität in Bochum/Westfalen.
25. August 1981	Ärztliche Vorprüfung
26. August 1982	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
WS 1982/83	Fortsetzung des Medizinstudiums an der Universität in Tübingen.
24. August 1984	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
6. November 1985	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung